FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE 287

ANNEE 1966

POUR LE n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Mahmoud HAFSIA

né le 6 septembre 1935 à M'SAKEN (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VASCULARISATION SANGUINE DES TUMEURS. LES MODIFICATIONS VASCULAIRES CREEES PAR APPLICATION D'HYDROCARBURES CANCERIGENES SUR LE REVETEMENT CUTANE DE LA SOURIS

Président : Mr. J. DELARUE Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mahmoud H A F S I A

Né le 6 Septembre 1935 à M'SAKEN (TUNISIE)

Présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude de la vascularisation sanguine des tumeurs

Les modifications vasculaires créées par applications d'hydrocarbures cancérigènes sur le revêtement cutané de la souris.

Travail de la Chaire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de Paris (M. le Professeur J. DELARUE)

Convention de Recherches de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Comité Cancer et Leucémie)

PRESIDENT DE THESE : PROFESSEUR J. D E L A R U E

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

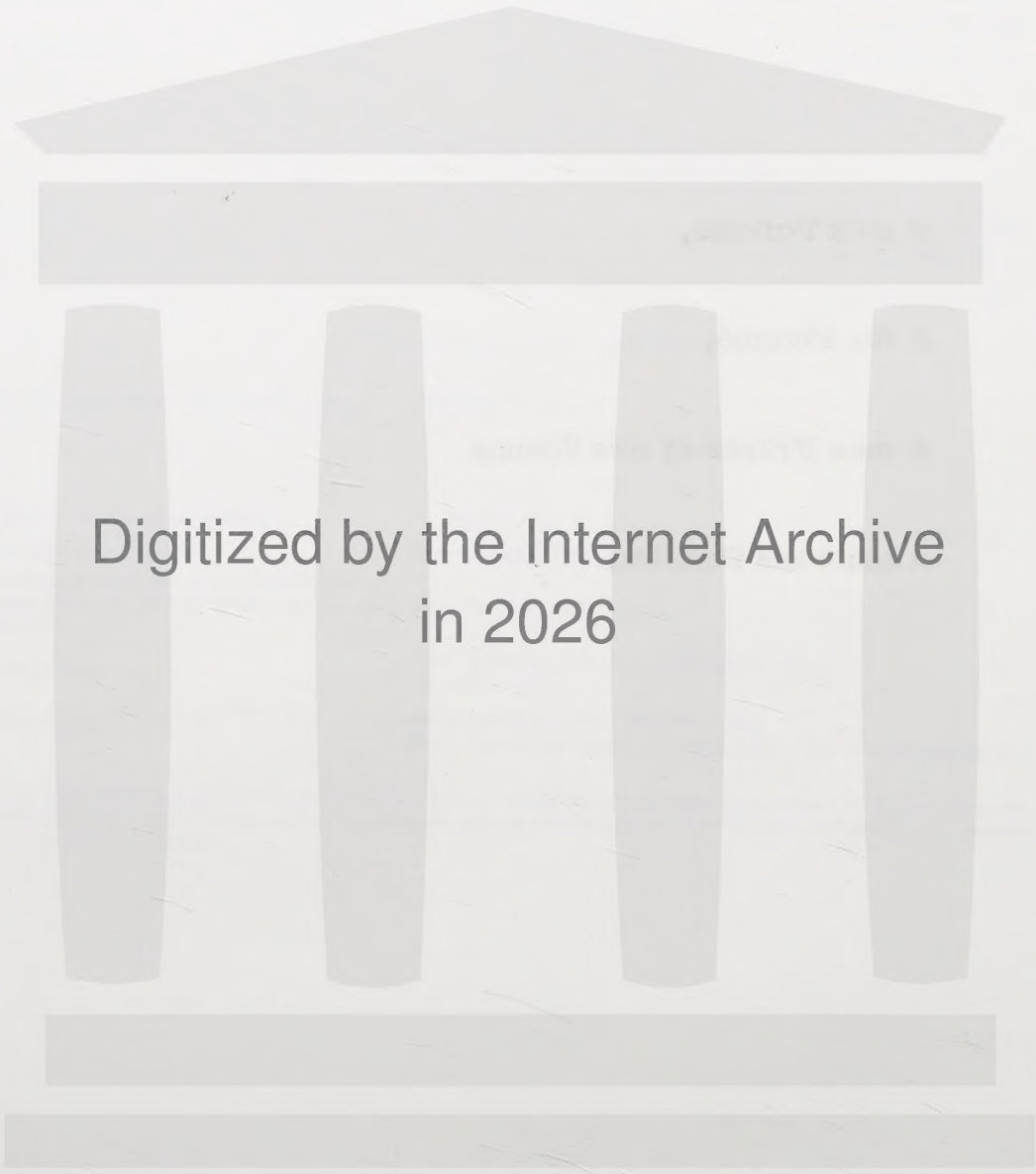
Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme,

A mes Frères et mes Soeurs

A toute ma Famille.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0017

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE

Professeur d'Anatomie Pathologique à la
Faculté de Médecine de Paris,

Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin chef du Groupe Hospitalier Paul Brousse

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous a permis de réaliser l'expérimentation et nous a fait profiter de son expérience et de ses conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre fidèle reconnaissance et de notre profond respect.

Au Docteur R. ABELANET

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique

Biologiste des Hôpitaux,

Chef du Service d'Anatomie Pathologique
de l'Hôpital Cochin

qui dirigea notre travail, nous éclaira de ses conseils bienveillants, nous fit profiter de son expérience.

Nous ne saurons trop lui exprimer notre gratitude d'avoir accepté notre modeste collaboration.

Au Docteur Ph. GALIAN

Assistant des Hôpitaux de Paris (Anatomie Pathologique)

Assistant à la Faculté de Médecine de Paris.

Au Docteur M. M. FOREST

Au Docteur M. LAURENT

Nous ne saurions comment les remercier de l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée dans la réalisation de ce travail.

Au Docteur Ch. SORS

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

qui a suscité notre vocation et guidé nos premiers pas.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'aide qu'il nous a toujours réservée.

Au Docteur A. SOMIA

Médecin Chef de Service de Pneumo-Phtisiologie
Hôpital Franco-Musulman

qui nous a constamment guidé et conseillé avec sa bienveillance coutumière.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance pour l'amabilité dont il a toujours fait preuve envers nous.

Au Docteur A. PARAF,

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Médecin Chef de Service à l'Hôpital
Franco-Musulman

qui nous a fait largement profiter de son expérience. Nous lui devons toute notre gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service.

Au Docteur J. ROUJEAU

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique,

Biologiste des Hôpitaux de Paris

Pour son inlassable sollicitude et l'aide qu'il nous a prodiguée, l'expression de notre respectueux attachement.

Au Docteur Ch. GARNIER

Pneumo-Phtisiologue de l'Hôpital Saint Joseph

Qui nous a toujours accueilli avec amabilité et nous a fait profiter de son enseignement.

En témoignage de notre affectueuse gratitude.

A Mademoiselle DAUDET (C.N.R.S.)

A Monsieur CHAMOIS

En remerciement de l'ampleur du travail technique que nous leur avons imposé.

SOMMAIRE

- INTRODUCTION,
- HISTORIQUE :
    I - Les investigations radio-cliniques in vivo,
    II - Angioarchitectonie des tumeurs constituées humaines et animales,
    III - Etude expérimentale sur l'animal.
- MATERIEL ET METHODES :
    I - Animaux d'expérience
    II - Carcinogènes utilisés
    III - Protocole d'étude
- ASPECT DE LA VASCULARISATION DE LA PEAU NORMALE DE LA SOURIS.
- LES MODIFICATIONS VASCULAIRES CREEES PAR LES CARCINOGENES :
    - Etude analytique : I - Souris Blanche :
        A - Carcinogénèse du revêtement cutané de l'oreille
        B - Carcinogénèse du revêtement cutané du dos
        C - Etude comparative de la vascularisation des tumeurs provoquées au niveau du pavillon de l'oreille et de la peau du dos.
        II - Souris "Hairless"
    - Synthèse.
- DISCUSSION :
    I - Valeur et signification des modifications vasculaires engendrées par application du carginogènes
    II - Modifications vasculaires et carcinogènèse.
    III - Signification des modifications vasculaires
- CONCLUSIONS
- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

L'avènement des méthodes d'investigation angiographiques a révélé depuis quelques années l'importance des perturbations circulatoires en pathologie générale. L'intérêt d'une connaissance approfondie de ces modifications dans le domaine diagnostic et étio-pathogénique n'échappe actuellement à personne.

Depuis 1952, le Professeur DELARUE et son école se sont attachés à l'étude de ce secteur de la pathologie qui n'avait suscité jusqu'à ces dernières années que peu d'intérêt de la part des chercheurs.

Ces études ont montré notamment l'importance des remaniements vasculaires locaux dans le processus tuberculeux.

D'autre travaux faits sur l'angioarchitectonie des tumeurs malignes humaines et animales lui ont permis de tirer quelques lois concernant l'organisation vasculaire des Cancers.

- La tumeur maligne possède un système circulatoire propre qui se greffe sur un pédicule artériel normal capté par le foyer néoplasique.

- Le système vasculaire qui s'y édifie n'a pas d'organisation hiérarchique : son réseau trouve son origine dans les artères et artérioles voisines et présente des aspects variables selon la structure du cancer.

- De plus, la tumeur maligne réalise presque toujours un "effet Shunt" artério-veineux qui résulterait de la création d'un système "capillaire" préférentiel à l'intérieur du système lacunaire tumoral.

Dans le cadre de ces recherches, il était nécessaire de s'adresser à l'expérimentation pour :

1 - Vérifier si ces modifications vasculaires sont retrouvées dans les tumeurs expérimentalement induites,

2 - Préciser si elles précèdent l'apparition de la tumeur ou si elles lui sont contemporaines.

Monsieur DELARUE avec deux de ses collaborateurs, Messieurs MIGNOT et CAULET, ont déjà observé au cours de la carcinogénèse chimique de la poche jugale du Hamster certaines modifications vasculaires sur lesquelles nous reviendrons.

Mais il convient, avant de pouvoir formuler quelques lois générales de vérifier si ces phénomènes s'observent dans d'autres races ou tissus, dans des conditions d'expérience similaires.

C'est cette tâche que le Professeur DELARUE nous a demandé d'envisager en nous confiant ce travail sur les modifications vasculaires créées par application d'hydrocarbures cancérigènes sur le revêtement cutané de la souris.

Notre étude a été effectuée dans le cadre de la Convention de Recherches qu'il dirige, au sein d'un groupe de travail dépendant du Professeur Agrégé R. ABELANET.

C'est donc sous la direction de notre Maître le Professeur DELARUE auquel nous tenons à exprimer ici notre fidèle reconnaissance, et guidés par le Professeur Agrégé ABELANET que nous avons entrepris cette étude expérimentale sur la carcinogénèse chimique du revêtement cutané de la souris.

Ce travail a essentiellement pour but :

- de préciser les aspects des modifications vasculaires dans les tumeurs constituées,

- d'étudier les rapports existant entre la croissance du blastome cancéreux et les transformations du réseau vasculaire.

oOo

HISTORIQUE

On est frappé d'emblée en parcourant la littérature par deux courants d'idées opposés quant à la signification des rapports existant entre la tumeur et son réseau vasculaire.

Certains auteurs comme WILLIS pensent que "les vaisseaux sanguins ne déterminent pas la structure de la tumeur, mais que la tumeur détermine la structure et l'architecture vasculaire". Cette conception défendue depuis longtemps par plusieurs auteurs n'est plus admise avec une rigueur absolue.

A la théorie purement "cellulaire" du Cancer, s'oppose actuellement un courant d'idée dont notre Maître le Professeur DELARUE est l'un des premiers défenseurs et qui envisage la maladie cancéreuse dans un cadre beaucoup plus vaste où les modifications tissulaires loco-régionales jouent un rôle primordial. Dans le même ordre d'idées, ALGIRE (cité par DAY), pense " que d'une façon générale, en ce qui concerne le traitement des tumeurs, l'étude du mécanisme de la prolifération vasculaire se présente comme le plus grand problème dans la recherche sur le Cancer".

L'étude des modifications vasculaires en pathologie tumorale a cependant fait l'objet de peu d'études à côté des innombrables travaux de biologie cellulaire consacrés depuis plus d'un siècle au Cancer.

Nous envisagerons l'exposé de ces travaux fondamentaux en trois rubriques principales en sacrifiant à dessein l'ordre chronologique dans un but de clarté et de précision. Ces rubriques correspondent respectivement :

1 - aux investigations cliniques (angiographies in vivo)

2 - aux études angioarchitectoniques des tumeurs humaines ou animales,

3 - aux travaux expérimentaux sur l'animal.

1 - Les investigations radio-cliniques in vivo.

L'avènement dans la pratique radiologique des méthodes angiographiques a permis de grands progrès dans le domaine des investigations cliniques.

Elles eurent plusieurs précurseurs, comme WEBER (1864), TIERSCH (1865), RIBBERT (1904), GOLDMAN (1907), DIBBELT (1912).

Cependant l'injection in vivo de substances radio-opaques dans les vaisseaux a été longtemps appréhendée par les cliniciens et les radiologues et ce n'est qu'avec DOS SANTOS, LAMAS et CALDAS, que s'est ouverte en 1931, l'ére des angiographies in vivo. Ces auteurs réalisèrent alors l'artériographie des membres et de l'aorte abdominale.

On doit également à MONIZ (1934) l'introduction dans la pratique radio-clinique de l'angiographie cérébrale. Celle-ci apparaît aujourd'hui indispensable pour le diagnostic nosologique et topographique, et ceci quelle que soit la variété tumorale envisagée.

Depuis 1950, les méthodes angiographiques ont été appliquées à d'autres domaines et notamment au diagnostic des tumeurs hépatiques, intestinales, pancréatiques, pour ne citer que les organes les plus étudiés.

a) - L'artériographie sélective en pathologie hépatique, présente un double intérêt :

- elle permet, d'une part de dépister les lésions "en foyer", sans préjuger de leur étiologie,

- mais elle sert, d'autre part et surtout à établir un diagnostic étiologique et à séparer les processus bénins des tumeurs malignes.

Celles-ci se traduisent en effet sur les clichés d'artériographie :

- soit par un foyer d'hypervascularisation artérielle fait de "touffes" irrégulières et tortueuses (DEBRAY et coll (1965), BENNET, CHALUT

PARAF et PROT (1965), BIERMAN (1951), MORINO (1959), ODMAN (1959).

- soit par des lacunes intra-tumorales avec refoulement à la périphérie de la tumeur, des artères voisines (RIGGLER, SERVELLO),

b) - En pathologie intestinale, l'artériographie sélective pratiquée, d'abord en per-opératoire, par opacification de la mésentérique inférieure (GOETZE, (1952), SCHOBINGER, BLACKMAN et LIU (1957), MARGULIS et coll (1961), a rapidement laissé place à l'artériographie non opératoire, transcutanée à visée diagnostique et étiologique (ODMAN (1959), STROM et WINBERG (1962).

L'image la plus habituelle dans les cancers coliques, consiste en une zone d'hypervascularisation artérielle donnant naissance dans les secondes suivantes à un lac iodé résiduel intra-tumoral (SCHOBINGER (1957-1959), STROM et WINBERG (1962).

Par contre ODMAN a observé dans le cancer du caecum une zone avasculaire bien distincte des segments voisins.

c) - L'artériographie sélective a enfin suscité de grands espoirs dans l'étude de la pathologie du pancréas, organe d'exploration clinique difficile.

Malgré les difficultés techniques posées par l'artériographie in vivo, DEBRAY et coll. (1955), BOIJSEN (1965), BAUM et coll. (1965), NEBESAR et coll. (1964), PAUL et coll. (1965), ont pu étudier par cette méthode le cancer du pancréas.

Les images observées consistent en sténoses des artères péripancréatiques, en particulier de la gastro-duodénale; parfois est réalisée une amorce d'image de refoulement artériel concentrique, faisant deviner une tumeur (DEBRAY, LEYMARIOS et HERNANDEZ (1965).

Toutes ces études pratiquées in vivo sur des tumeurs humaines constituées démontrent avec évidence qu'il existe au sein du Cancer, quelle que soit sa localisation, une désorganisation vasculaire permettant généralement au clinicien de poser le diagnostic de tumeur maligne.

Ces données concordent avec les études angioarchitectoniques pratiquées sur des tumeurs humaines et animales.

2 - Angioarchitectonie des tumeurs constituées humaine et animales

Depuis fort longtemps les anatomo-pathologistes ont remarqué qu'il existe autour de certaines tumeurs une vascularisation abondante. Les chirurgiens connaissent également bien ce socle vasculaire péritumoral parfois à l'origine de difficultés opératoires.

Dans le stroma tumoral lui-même, les histologiques ont depuis longtemps mis l'accent sur l'aspect des vaisseaux parfois très abondants, souvent dilatés ou anévrismatiques.

Ces constatations qui montrent l'importance des modifications vasculaires dans les tumeurs ont suscité une étude plus précise au moyen de techniques particulières sur des tumeurs malignes primitives ou secondaires et dans différentes localisations.

Nous envisagerons dans un but de clarté ces études, organe par organe, la plupart des auteurs s'étant souvent intéressés dans l'étude de la vascularisation des cancers, à une seule localisation.

a) - Etude de l'angioarchitectonie des carcinomes du tube digestif

L'angioarchitectonie des carcinomes gastriques a été beaucoup plus étudiée que celle des cancers du côlon. L'étude de la littérature ne nous a pas permis de trouver de travaux consacrés à l'architecture vasculaire des épithéliomas coliques. Nous ne disposons dans ce domaine que des travaux de DELARUE avec MIGNOT et BULLIARD (1956), d'une part, et avec ABELANET, BARIL, LAURENT et GALIAN d'autre part (1964).

L'angioarchitectonie des cancers gastriques a par contre été l'objet de plusieurs études qui n'apportent cependant que des données fragmentaires.

Dans les travaux de Thiessen en 1936, sur les ulcères gastriques bénins ou carcinomateux on ne trouve pas de description angioarchitectonique. Cette étude comparative faite avec une rigueur mathématique a cependant mis l'accent sur l'hypervascularisation constatée au niveau des lésions car-

cinomateuses précoces par rapport aux lésions néoplasiques bien évoluées.

Plus exhaustives furent les publications de BUSSHER (1947), de IAROTSKAIA (1958), d'ANFOSSI (1960), de YUI, MATSUMOTO et OOTA (1956) de PANOV et FRAIFEL'D (1960) qui attirent notamment l'attention sur les modalités circulatoires différentes des adénocarcinomes différenciés et de la linite plastique.

MIROLIUBOW (1957, 1962) précise que l'organisation vasculaire des carcinomes gastriques dépend de leur forme macroscopique et de leur structure histologique.

C'est également à cette conclusion qu'ont abouti les travaux de DELARUE sur les carcinomes du tube digestif. Poursuivant ces investigations depuis 1956, il a pu approfondir ces études et formuler d'autres conclusions :

a) - Une première série de travaux sur les carcinomes coliques (1956) lui a permis de constater qu'il existe une hypervascularisation intra-tumorale très dense, anarchique et non hiérarchisée : "la tumeur apparaît constituée par une série de territoires vasculaires qui semblent indépendants les uns des autres. Cette disposition correspond à de véritables lobules néoplasiques".

Cette étude a montré d'autre part qu'il existe :

- une hypervascularisation péri-tumorale réalisant une véritable corbeille,

- des images d'anastomoses artério-veineuses évidentes qui seraient dues à des vaisseaux de type segment d'arrêt et réalisant un effet Shunt.

b) - Une deuxième série de travaux (1964), a eu pour but une étude comparative de la vascularisation des cancers épithéliaux du côlon et de l'estomac. Celle-ci a permis à cet auteur d'aboutir aux conclusions suivantes :

- les perturbations circulatoires observées dans les tumeurs malignes ont la même signification et ne diffèrent que dans leurs expressions morphologiques,

- les modifications vasculaires ne sont pas limitées au foyer néoplasique lui-même mais intéressent tous les segments artériels et veineux de l'organite où se développe le carcinome.

- les vaisseaux intra-tumoraux possèdent une double origine, les uns préformés sont empruntés aux tissus, les autres néoformés, éléments du stroma, varient avec la structure histologique du carcinome. Ils sont cependant toujours anarchiques, non hiérarchisés.

- l'effet Shunt pourrait résulter sans doute d'anastomoses artério-veineuses à sphincter dans le côlon qui en est normalement pourvu, mais d'une façon générale l'effet Shunt serait dû à la simplification des arbres vasculaires artériels et veineux préformés et à l'organisation des capillaires néoplasiques.

b) - Etude de l'angioarchitectonie des carcinomes bronchiques pulmonaires

Deux conceptions se sont longtemps opposées quand à l'angioarchitectonie des tumeurs broncho-pulmonaires.

Maints auteurs ont pensé que le bloc cancéreux est parfaitement exsangue et en expliquent sa nécrose éventuelle par l'ischémie consécutive à cet état. Leur argument principal est l'absence d'injection de la masse néoplasique au cours des angiopneumographies pratiquées sur le vivant.

Cependant, dès 1937, WOOD et MILLER avaient mis en évidence par des injections artérielles bronchiques sur des pièces d'autopsie suivies de radiographies, une importante hypervascularisation artérielle bronchique dans les carcinomes primitifs. Cette hyperplasie vasculaire bronchique semblait faire défaut dans les tumeurs métastatiques.

WRIGHT en 1938, ne trouve pas de différence entre la vascularisation des cancers primitifs et celle des cancers secondaires et confirme l'hypervascularisation artérielle bronchique.

Cette conclusion a été par la suite reprise par COCKETT en 1950 et GILROY en 1953.

En 1954, DELARUE avec MIGNOT, PAILLAS et SORS retrouve l'hypervascularisation intense artérielle bronchique au niveau de quatre pièces d'exérèse chirurgicale intéressant deux carcinomes primitifs et deux carcinomes polymorphes dont la nature primitive ou métastatique n'a pu être détermi-

née. L'étude du système artériel fonctionnel a montré au voisinage de la tumeur, des artères pulmonaires oblitérées par un tractus fibreux ou par la prolifération tumorale elle-même. Des artères bronchiques pénétrent le lit de l'artère pulmonaire qu'elles reperméabilisent.

Les travaux de MARINI (1960), FLORANGE (1960), CAMARRI (1962) ont rapporté d'autres précisions :

Ces auteurs, étudiant la vascularisation des métastases pulmonaires ont noté que sur des pièces présentant une double injection, certaines métastases présentent une vascularisation pulmonaire et bronchique alors que d'autres apparaissent vascularisées exclusivement par le réseau systématique.

D'autres études montrent que les zones marginales des cancers bronchiques et de certaines métastases pulmonaires à type d'alvéolite néoplasique sont alimentées par le réseau systémique.

Reprenant ces études sur un nombre plus important de cancers pulmonaires (26 primitifs, 10 métastases), DELARUE, avec ABELANET et CHOMETTE (1965), a confirmé ces constatations :

- les tumeurs bronchiques à stroma développé possèdent une vascularisation néoformée, dépendant essentiellement du réseau artériel systémique. Par contre le système capillaire normal siégeant au sein des alvéolites néoplasiques apparaît injectable tant par la voie artérielle systémique que par la voie fonctionnelle. Il s'agit donc pour ces auteurs d'un changement de régime circulatoire sans modifications morphologiques.

c) - Angioarchitectonie des tumeurs hépatiques :

Dans ce deuxième organe à double vascularisation se sont posés les mêmes problèmes évoqués précédemment pour le poumon.

Les travaux de SEGALL (1923), de WRIGHT en 1937, de BREEDIS et YOUNG (1954), d'AURIOL et CESARI (1961) ont fourni des précisions sur la morphologie et la disposition des vaisseaux dans ces tumeurs.

Des études plus récentes de DELARUE avec CHOMETTE et AURIOL (1963), avec ABELANET et CHOMETTE (1965), ont montré des analogies dans le mode de vascularisation des tumeurs au niveau du foie et du poumon. Il s'agit tantôt de vaisseaux néoformés, appartenant au stroma ("tumeurs implantées"), dans d'autres cas au contraire la vascularisation répond à un phénomène d'"artérialisation du système fonctionnel".

d) - Angioarchitectonie des tumeurs nerveuses :

L'étude de la littérature ne nous a pas permis de trouver de travaux consacrés à l'angioarchitectonie des tumeurs cérébrales, hormis les études angiographiques citées précédemment. Nous disposons cependant des travaux de DELARUE et coll (1965). Pour ces auteurs la divergence des systèmes artériel et veineux confère un intérêt particulier à l'étude de l'effet Shunt au niveau de ces tumeurs et permet d'en expliquer le mécanisme.

L'hypothèse première de l'existence d'anastomoses artério-veineuses à sphincter pour expliquer l'effet Shunt à l'intérieur des tumeurs malignes a été, comme nous l'avons souligné, infirmé par les études angioarchitectoniques des tumeurs intéressant des organes autres que le côlon et les poumons qui en sont normalement pourvus.

Ces auteurs mettent l'accent sur l'importance des systèmes lacunaires intra-tumoraux dans lesquels se crée un système "capillaire" préférentiel responsable d'un effet anastomotique artériel. Cette hypothèse peut être confirmée par les aspects angioarchitectoniques des glioblastomes où l'effet Shunt est habituellement observé et ne peut être expliqué que par ce mécanisme (les anastomoses artério-veineuses directes ne peuvent être invoquées étant donnée la divergence des systèmes artériel et veineux cérébraux).

e) - Angioarchitectonie des sarcomes

Les études des Lagergren sur les fibrosarcomes (1960), les ostéosarcomes ostéogéniques et chondrosarcomes (1961), les travaux de DELARUE sur quelques cas de sarcomes osseux et des parties molles (1965) ont permis de mettre en évidence des aspects variables de l'angioarchitectonie des tu-

meurs sarcomateuses. Celles-ci édifient elles mêmes leurs vaisseaux selon le potentiel angioformateur de leurs éléments constituants. L'abondance et la disposition du réseau tumoral néoformé dépend cependant de la structure propre de la tumeur. C'est ainsi que le réseau vasculaire apparaît très abondant dans les tumeurs fibroblastiques ou ostéogéniques et assez réduit dans les chondrosarcomes et myxosarcomes.

f) - Angioarchitectonie des cancers en général

Si la plupart des auteurs ont étudié le plus souvent la vascularisation au niveau d'un seul organe, il est intéressant de noter deux séries de travaux qui envisagent cette investigation d'une manière plus générale permettant une étude synthétique et proposant quelques lois sur l'angioarchitectonie des tumeurs malignes en général. En plus des travaux de DELARUE, ABELANET, CHOMETTE, BARIL, VEDRENNE, LAURENT et GALIAN (1965), que nous avons évoqués dans les rubriques précédentes et qui ont porté sur 156 tumeurs humaines et 21 tumeurs primitives ou secondaires des grands mammifères (bovins, ovins), citons les travaux de BILLING et de LINDGREN (1945), portant sur l'examen de 76 tumeurs malignes primitives et de 38 métastases.

Ces études qui complètent les données fragmentaires relatives à chaque organe ont permis à ces auteurs de dégager un certain nombre de lois générales sur la vascularisation des tumeurs malignes constituées.

Trois points importants semblent actuellement acquis :

1 - Au sein du foyer tumoral s'édifie un système vasculaire sanguin, propre à la tumeur, greffé sur un pédicule artériel normal capté par la néoformation.

2 - Ce système vasculaire néoformé présente une structure anarchique. On n'y observe aucune structure artérielle ou veineuse, aucune armature élastique. Il s'agit exclusivement de vaisseaux de type capillaire ou précapillaire.

Son aspect est variable selon la structure du cancer et suivant que la tumeur possède ou non un stroma propre.

3 - Le cancer réalise dans la majorité des cas un effet Shunt artério-veineux qui résulte d'un système capillaire préférentiel au sein du système lacunaire intra-tumoral.

3 - Etudes expérimentales sur l'animal :

Parallèlement aux études angioarchitectoniques pratiquées sur des tumeurs constituées humaines ou animales il était nécessaire de s'adresser à l'expérimentation pour vérifier si ces perturbations vasculaires sont retrouvées au cours de la carcinogénèse chimique. Les méthodes expérimentales permettent en outre une étude dynamique de la vascularisation aux différents stades.

Parmi les petits mammifères sensibles aux carcinogènes les animaux choisis ont été le plus souvent la Souris ou le Rat.

1 - Les premiers travaux :

Déjà en 1922 - 1924, quelques auteurs tels que DREIFUSS, et BLOCH (1922), LIPSCHUTZ (1924), ITCHIKAWA et BAUM (1924), ont remarqué lors de leurs études sur la carcinogénèse, qu'il existe une congestion vasculaire concomitante à l'application du produit. ITCHIKAWA et BAUM ont noté notamment que la formation des tumeurs après badigeonnage au goudron de la peau du Lapin et de la Souris est toujours associée à une réaction vasculaire hyperhémique. Les animaux qui, après application de goudron ne développent pas de tumeur, comme le Rat et le Cobaye, ne présentent pas de telles réactions vasculaires. Ces observations ont été faites sur des préparations histologiques colorées par les méthodes usuelles;

Mais c'est KREYBERG (1927), qui a été le premier à insister sur l'importance de l'étude des modifications vasculaires au niveau des tumeurs.

"Avec notre technique habituelle, écrit-il, très peu d'informations sur le processus de cancérisation peuvent être espérées de l'étude des modifications cytologiques épithéliales. De ce fait, il semble plus rationnel d'examiner les modifications relativement grossières du "milieu" et spécialement les modifications fonctionnelles et morphologiques des tissus vasculaires ou nerveux".

KREYBERG a eu le mérite d'envisager les problèmes de recherches en matière de cancer sous un angle beaucoup plus vaste où les facteurs locorégionaux tiennent une place importante.

Ses travaux sur lesquels nous reviendrons, ont apporté une contribution importante à l'étude des modifications vasculaires au cours de la carcinogénèse chimique.

2 - Etude de l'angioarchitectonie des tumeurs expérimentales constituées.

Peu d'études ont été consacrées aux modalités angioarchitectoniques des tumeurs expérimentalement induites, la plupart des travaux sur la vascularisation des tumeurs chez l'animal ont été faites sur des greffes pour l'étude de l'angiogénèse in vivo.

Cependant, les travaux de VON HALLER (1952) de SHINOHARA (1957) et de ZHDANOV en 1962 envisagent d'une façon générale les structures angioarchitectoniques des cancers expérimentaux.

DELARUE et son Ecole se sont particulièrement attachés à l'étude de la vascularisation des tumeurs expérimentalement induites chez le Hamster, doré, au niveau de la poche jugale. Ces travaux ont permis d'aboutir à un certain nombre de constatations importantes.

- les aspects angioarchitectoniques des tumeurs constituées sont comparables à ceux qu'il a déjà observés et décrits dans les tumeurs malignes humaines.

- Ces tumeurs comportent en effet des modifications vasculaires évidentes :

. augmentation du nombre des vaisseaux,

. dilatation vasculaire importante,

. perte constante et diffuse de la hiérarchie vasculaire normale,

Celle-ci constitue la modification la plus caractéristique : tous les types d'anomalies s'y retrouvent : lacs anévrismatiques, vaisseaux moniliformes, aspects plexiformes pré-capillaires se terminant par des aspects pseudo-glomérulaires.

3 - Angiogénèse au niveau des tumeurs greffées :

L'augmentation du nombre des vaisseaux paraît provenir d'une néogènèse vasculaire. Ce. phénomène a été particulièrement étudié dans les tumeurs greffées.

IDE, BAKER, et WARREN (1939), étudiant à l'aide d'une chambre transparente le comportement des greffes de tumeurs et de tissus normaux au niveau de l'oreille du Lapin soulignent avec surprise que le greffon s'approprie un apport sanguin dans des délais beaucoup plus brefs lorsqu'il s'agit d'un tissu tumoral que d'un tissu normal.

ALGIRE (1945), reprenant ces expériences sur le carcinome mammaire de la Souris et sur les tumeurs isogreffes chez le même animal devait aboutir à la même conclusion. Il considère en effet "que la caractéristique de la croissance rapide d'une tumeur réside dans sa capacité de produire un endothélium vasculaire à partir de l'hôte". En observant la vascularisation des tumeurs sous-cutanées isogreffes chez la Souris à travers une chambre transparente, ALGIRE et CHALKLEY (1945), notaient qu'il fallait seulement un délai de trois jours pour que naisse une prolifération capillaire à partir de l'hôte contrairement à ce qui se passe lorsqu'il s'agit d'une greffe de tissu normal ou de la cicatrisation d'une blessure au niveau du tissu sous-cutané (6 jours).

Quelques années plus tard, ce même auteur, étudiant l'architecture vasculaire de ces isogreffes après l'établissement d'un apport sanguin, remarque le caractère irrégulier et sinusoïdal des capillaires intra-tumoraux. L'isogreffe devient alors translucide et en 5 à 8 jours les vaisseaux sanguins constituent 40 à 50 % du volume total de la tumeur.

Pour ALGIRE, cette pousse vasculaire, conditionne le développement et la vitalité du tissu cancéreux. Pour cet auteur, les homogreffes illustrent bien ce phénomène: allant de pair avec le phénomène d'immunisation habituellement observé, le fait le plus frappant qui a été remarqué au niveau des homogreffes est l'incapacité du nouvel hôte à fournir un stroma vasculaire à ce greffon.

4 - Données physiologiques

Ces observations anatomiques que nous avons brièrement entrevues n'ont d'intérêt que si elles peuvent servir de base à la connaissance du fonctionnement de la circulation sanguine intra-tumorale et par là à des résultats pharmacodynamiques voire thérapeutiques.

- Effets de l'ischémie

BOWEN pensait trouver le remède du cancer dans la ligature des vaisseaux de la tumeur, ses expériences sur la strangulation de l'apport sanguin au niveau des cancers transplantés s'étant couronnées de succès.

Mais BRAITHWAITE (1958), après avoir provoqué chez le Rat des tumeurs par implantation de tablettes de benzopyrène au niveau du flanc a étudié leur vascularisation par injection du système artériel à l'aide de micropaque. Les vaisseaux de la tumeur sont alors disséqués à la loupe jusqu'à leur origine. Cette étude minutieuse a montré que le nombre des vaisseaux systémiques contribuant à l'irrigation des tumeurs est tel que leur ligature chirurgicale aurait été difficile, d'autant plus que celles-ci adhéraient fréquemment à la paroi thoracique.

RITCHIE (1951), étudia l'effet de l'ischémie sur la carcinogènèse : chez les lapins dont les deux oreilles sont badigeonnées avec le Diméthyl-Benzanthracène, l'ischémie d'une oreille par ligature de la carotide a entraîné l'apparition d'un nombre accru de papillomes à son niveau.

Dans le même ordre d'idées, certains auteurs ont étudié l'effet de l'adrénaline sur la circulation tumorale.

Or rapporte que la production de tumeurs cutanées chez la Souris par applications répétées de goudron ou de 1, 2, 3, 5, 6 dibenzanthracène peut être augmentée par des injections d'adrénaline sous cutanées sous la surface badigeonnée immédiatement avec chaque application de carcinogène.

RITCHIE (1951) reprenant cette étude chez le Lapin étudia l'effet de l'injection locale de l'adrénaline. Cette expérience n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes de lapins ayant reçu de l'adrénali-

ne et ceux qui n'en n'ont pas reçu. Il n'infirme cependant pas les conclusions de ORR sur l'effet de l'ischémie produite par l'adrénaline mais pense que c'est peut être sa technique qui est insuffisante à provoquer une ischémie suffisante.

Plus récemment KLIGERMAN (1961) a cru observer une inversion du courant sanguin sous l'effet de l'adrénaline, mais cette constatation n'a pu être confirmée.

- Autres études physiologiques :

ALGIRE (1947 - 1951) utilisant la chambre d'observation de CLARK a examiné les effets de l'hyptotension provoquée par l'histamine dans les proliférations tumorales expérimentales naissantes et constaté l'apparition d'hémorragies disséminées par des toxines parasitaires ou microbiennes diverses. Ces observations sont à rapprocher de celles d'OBERLING et TULASNE qui, réalisant un phénomène de SCHWARTZMANN chez des animaux porteurs de tumeurs greffées ont vu survenir des hémorragies électivement situées dans les tumeurs.

BIERMAN (1951), constate d'un autre point de vue que la fluorescéine injectée chez un animal porteur d'une tumeur apparaît plus vite dans celle-ci qu'ailleurs, mais qu'elle en disparaît plus rapidement. Il observe aussi que le taux d'oxygène est anormalement élevé dans les veines efférentes d'une tumeur.

Le premier phénomène a été également constaté lors des expérimentations faites par DELARUE et coll. sur la poche jugale du Hamster doré.

Par la suite les travaux de GULLINO (1961), et DAY (1962), sont venus confirmer toutes ces données.

Ce sont là seulement les démonstrations de l'effet Shunt dont les études morphologiques ont prouvé, comme on l'a vu précédemment, l'existence.

D'autres études physiologiques sont menées depuis quelques années par NATADZE et coll. sur la circulation sanguine au sein des tumeurs malignes chez l'animal.

Cet auteur a notamment étudié les modifications circulatoires au cours des stades précoces du cancer spontané des glandes mammaires chez la Souris. Il a noté en particulier une augmentation du flot sanguin aux stades "prétumoraux", qui atteint un maximum au stade de "transformation maligne". Par contre, au sein des tumeurs constituées, la circulation diminue progressivement de la périphérie vers le centre de la tumeur (ce fait explique notamment la nécrose centrale de ces tissus néoplasiques).

NATADZE s'est également attaché à l'étude physio-pharmacodynamique des vaisseaux tumoraux. Ses travaux n'ont pas encore permis de dégager de lois générales concernant la circulation tumorale.

Toutes les données dont nous disposons actuellement permettent cependant de considérer "que la vascularisation des cancers est très différente de ce qu'elle est dans les tissus normaux et dans les tumeurs bénignes et qu'elle n'obéit plus guère au contrôle régional et général de l'organisme de l'hôte à l'inverse de ce qui est observé dans les processus inflammatoires. Les vaisseaux néoformés d'une tumeur maligne indissolublement liés à celle-ci représentent une sorte de ségrégation d'un secteur circulatoire localisé" (DELARUE et coll. 1965).

5 - Rôle de la vascularisation dans le développement du clone cancéreux

A côté de ces investigations d'ordre physiologique, dont nous n'avons encore qu'une connaissance fort réduite, se pose le problème des rapports existant entre la croissance du blastome cancéreux et l'édification du réseau vasculaire accompagnant celui-ci.

Plusieurs auteurs se sont en effet demandés devant l'aspect caractéristique du réseau vasculaire dans les proliférations cancéreuses, quel est le premier phénomène en date dans l'organisation d'une tumeur maligne, de la prolifération du clone cancéreux ou de l'édification vasculaire.

KREYBERG dès 1927 avait signalé lors du badigeonnage de la peau de souris par du goudron, des modifications vasculaires précoces, qu'il considère comme essentielles au développement ultérieur du Cancer.

" En badigeonnant la peau de Souris blanches avec du goudron, écrit KREYBERG, on provoque une hyperhémie locale marquée avec une augmentation de la transsudation. Ce phénomène persiste aussi longtemps que le badigeonnage est appliqué. Ces tissus hyperhémiés ont un apport accru en substances nutritives et en oxygène. Durant cette période ces tissus et en particulier l'épithélium deviennent hyperplasiques. Cette hypertrophie aboutit à la formation de "verrues" et de "papillomes". La formation de ces tumeurs "bénignes" est en relation étroite avec la dilatation des capillaires. A ce stade, de nombreux thrombi capillaires sont retrouvés, en particulier dans les tumeurs et autour d'elles.

Dans un tissu qui a auparavant reçu une quantité accrue de substances nutritives et qui avait un rythme de croissance accéléré, les vaisseaux deviennent plus ou moins obstrués et l'apport de substances nutritives et spécialement d'oxygène en est diminué d'autant. Dans la période suivante la tumeur maligne manifeste se développe".

KERN et ZANDER (1959), étudiant in vivo les modifications vasculaires au cours de la carcinogénèse chimique du revêtement cutané de l'oreille de la Souris, ont noté des perturbations vasculaires très précoces (vaso-dilatation, aspect sinueux des gros vaisseaux).

Dans les semaines suivantes, en même temps que s'accroît la vaso-dilatation et le caractère sinueux des gros vaisseaux, le réseau capillaire subit des modifications caractéristiques : ectasies et irrégularités de calibre.

En 1962, DELARUE, MIGNOT et CAULET ont observé les mêmes phénomènes précoces au niveau de la poche jugale du Hamster doré soumise à l'effet des hydrocarbures cancérigènes : outre la dilatation vasculaire, ils ont pu noter, à l'observation in vivo au microscope, l'apparition de petits vaisseaux apparemment néoformés constituant un lacis serré. Ces vaisseaux diffèrent du réseau capillaire dilaté constaté dans les états inflammatoires par l'irrégularité de leur trajet, la présence de sinuosités et d'ectasies localisées.

LAFFARGUE, SAMSO, LUSCAN et FRANCOIS (1963) lors de leurs études expérimentales sur le cancer du col chez la Souris ont également ob-

servé en colposcopie (grossièrement 20 x), des modifications vasculaires précédant l'éclosion de la prolifération maligne.

"Le cancer dès le début, se caractérise par une modification importante de la vascularisation : les capillaires sont irrégulièrement répartis, variqueux, encombrés de sang. Les anastomoses sont irrégulières et se fixent à angle droit, sans courbure régulière rejoignant aussi brutalement les troncs voisins. Ces capillaires sont interrompus capricieusement, parfois lacunaires et le cours du sang à l'intérieur est considérablement ralenti. Ces troubles vasculaires sont précoces et constituent de bons moyens de diagnostic microcolposcopique chez la femme".

Plus récemment en 1965, grâce à la mise au point de nouvelles méthodes d'étude de la micro-vascularisation de la poche jugale du Hamster doré à l'aide de substances fluorescentes, DELARUE, MIGNOT, CAULET et DIEBOLD ont pu confirmer les données précédentes et apporter des éléments nouveaux à l'étude des modifications vasculaires dans la carcinogénèse chimique de la poche jugale du Hamster doré.

- A l'état normal, le réseau vasculaire de la poche jugale présente une organisation en unités vasculaires élémentaires présentant une structure bien définie : "les angions".

- l'application répétée d'hydrocarbures carcinogènes provoque l'apparition de lésions oedémateuses localisées au territoire d'une unité vasculaire.

Histologiquement, les lésions qui ont toujours la même taille, répondent à des hyperplasies épithéliales où l'on observe déjà des aspects de dédifférenciation et des signes histologiques de malignité.

L'étude en fluorescence permet d'observer l'ectasie très particulière d'un petit nombre de boucles capillaires répondant par sa morphologie aux éléments d'une unité.

Dès lors pour ces auteurs, les premières manifestations décelables de la naissance des éléments tumoraux semble survenir sous forme de lésions d'abord localisées à de petits territoires correspondant vraisemblablement aux unités vasculaires et tissulaires décrites plus haut.

Toutes ces constatations sont encore fragmentaires et ne permettent pas d'établir une relation directe entre les perturbations circulatoires observées et l'apparition de la tumeur. Elles serviront peut être de base pour fournir d'autres précisions sur le rôle de la vascularisation sanguine régionale dans le développement des tumeurs malignes.

oOo

MATERIEL & METHODES

I - ANIMAUX D'EXPERIENCE

- Choix de l'animal d'expérience : la Souris

Parmi les petits mammifères susceptibles de présenter des tumeurs épithéliales cutanées après applications de carbures cancérigènes, nous avons choisi la Souris pour les raisons suivantes :

- l'oreille de la Souris offre en effet, du fait de sa semi-transparence, la possibilité de contrôler facilement l'aspect du réseau vasculaire in vivo.

- De plus, le mémoire de KERN et ZANDER (1959) en définissant la topographie et les aspects de la vascularisation normale des 2/3 marginaux du pavillon de l'oreille et en apportant les premières précisions sur les modifications de ce réseau circulatoire au cours de la carcinogénèse, fournissait à la fois une base de référence et un schéma du protocole opératoire.

- Enfin, l'analyse de la littérature et les travaux initiaux d'une autre équipe de ce groupe de recherches (GALIAN Ph., LAURENT H., FOREST M.) dirigée par le Professeur Agrégé ABELANET, apportent les renseignements préalables indispensables : sensibilité aux différents carcinogènes chimiques suivant la structure et la qualité de la solution employée, délai d'apparition de la tumeur.

- Choix de la zone badigeonnée :

Deux régions du revêtement cutané ont été choisies :

- l'oreille pour les raisons citées précédemment,

- la peau du dos qui offre l'avantage d'être à l'abri du grattage et permet en outre une comparaison avec les phénomènes observés au niveau de l'oreille.

- Matériel utilisé :

1 - Souris blanche :

Provient d'un croisement entre une souche de souris C_3H croisée avec des souris blanches (souche entretenue pendant 10 ans) et de souris provenant d'un élevage standard non sélectionné. Le pourcentage de tumeurs spontanées apparaissant chez ces souris est faible.

2 - Souris "Hairless"

Du point de vue génétique : Ce sont des homozygotes hr/hr porteuses d'une atrichie héréditaire liée au gène récessif hr. Elles proviennent de croisements obéissant à des règles génétiques simples dont le schéma peut être figuré de la façon suivante :

- en accouplant des mâles homozygotes hr/hr (1) à des femelles blanches de notre élevage, nous avons obtenu une progéniture hétérozygote hr avec des poils normaux.

- en accouplant ensuite des femelles hétérozygotes avec leurs pères, la moitié de la progéniture obtenue est homozygote sans poils,

- le croisement d'un mâle et d'une femelle hétérozygotes fournit également un quart de souris homozygotes sans poils.

Signalons que cette souche de souris sans poils obtenue par notre élevage présente deux caractéristiques particulières :

- les femelles, considérées théoriquement comme stériles (D.S. FALCONER M.D.), se sont révélées fécondes dans une assez large proportion.

- cette souche présente, avec une fréquence de 5 % des tumeurs spontanées sous maxillaires et des exophtalmies, dont l'étude est en cours (DELARUE J., GALIAN Ph., FOREST M.M., HAFSIA M., ABELANET R.)

---

(1) - Souris fournies au Laboratoire du Pr; Ag. ABELANET, Faculté de Médecine de Paris (Professeur DELARUE) grâce à l'amabilité de M. D.S. FALCONER M.D. Institute of animals Genetics, West Mains Road Edinbourg G. (Scotland)

Intérêt : L'utilisation de la souris Hairless permet par :

- l'absence du système pilaire,

- et grâce à une configuration histologique particulière de la peau une meilleure application des carcinogènes et des conditions d'observation plus favorables que la souris blanche commune.

Elle sert d'autre part à vérifier si des perturbations vasculaires analogues sont observées.

II- LES CARCINOGENES UTILISES :

Dans le but de savoir si l'aspect de la vascularisation est identique quel que soit le carcinogène et son solvant nous avons utilisé plusieurs solutions carcinogènes.

Celles-ci comprennent :

- le 9. 10 dimethyl 1.2. benzanthracène (DMBA)
  - . en solution dans l'huile de vaseline à la concentration de 0, 5% à 1 %,
  - . en solution dans de la benzine à 0, 5 %
- le 20 methyl cholanthrène (MCH)
  - . en solution dans du benzène de 0, 5 à 1 %
  - . en solution dans l'huile de vaseline de 0, 5 à 1 %
- le benzopyrène (BP)
  - . en solution dans l'huile de vaseline à 2 %

III- PROTOCOLE D'ETUDE :

Afin de permettre une comparaison valable entre les aspects observés dans les différentes séries de souris d'une part et les aspects décrits antérieurement chez le Hamster, nous avons adopté un protocole expérimental aussi voisin que possible de celui utilisé pour le Hamster.

A - Les groupes

L'expérimentation a intéressé plusieurs groupes.

Il ne sera fait état ici que des séries ayant été l'objet d'une étude angioarchitectonique (d'autres séries ont été en effet réservées pour des études

histochimiques (Dr. GANTER) et ultra-structurales (Dr. BOUTEILLE) dans les sections correspondantes du groupe de recherches).

1) - Groupes badigeonnés avec une solution de carcinogène

a) - Souris blanches :

1 - l'oreille :

Comme nous l'avons annoncé précédemment, cette série a été l'objet d'une étude in vivo, essentiellement.

Les groupes se répartissent ainsi :

- Série I = 10 souris traitées par DMBA à 1 % dans l'huile de vaseline.

. 3 applications par semaine jusqu'à l'apparition des tumeurs.

. animaux sacrifiés à intervalles réguliers à partir de l'apparition de la tumeur (toutes les deux semaines).

- Série 2 = 10 souris traitées par le BP à 2 % dans l'huile de vaseline.

. 3 applications par semaine jusqu'à l'apparition des tumeurs.

. animaux sacrifiés dans les mêmes conditions que dans la série précédente.

- Série 3 = 12 souris traitées par le MCH jusqu'à l'apparition de la tumeur (10 en utilisant le benzène comme solvant, 2 en le remplaçant par l'huile de vaseline).

. 3 applications par semaine,

. conditions de sacrifice identiques.

2 - Dos :

Les groupes se répartissent ainsi :

- Série 4 = 60 souris traitées par du méthyl-cholanthrène à 0,5 % dans du benzène (3 applications par semaine). Une modification dans le mode de traitement a été apportée deux mois et demi après le début de l'expérimentation (correspondant à la date d'apparition des premières tumeurs), ceci pour dissocier les effets dus au carcinogène de ceux imputables au solvant. C'est ainsi que le lot restant de la série 4 a été alors subdivisé en 3 parties :

. série 4 a = comprenant 9 souris : rythme normal de 3 applications de carcinogène par semaine,

. série 4 b = comprenant 10 souris, 3 applications par semaine de benzène pur après les 32 applications de MCH/benzène.

. série 4 c = comprenant 17 souris : aucun traitement après les 32 applications de MCH/benzène.

Les souris ont été sacrifiées au rythme d'une souris par semaine pendant les deux premières mois, puis tous les 15 jours par la suite et dès l'apparition d'une petite tumeur (aucune tumeur n'a dépassé un millimètre de diamètre).

Dans les séries 4a, 4b, 4c, les souris ont été sacrifiées à l'apparition d'un petit bourgeon tumoral.

- Série 5 = 60 souris traitées par du méthyl cholanthrène à 0, 5 % dans de l'huile de vaseline,

. 3 applications par semaine,

. les souris ont été sacrifiées dans les mêmes conditions que la série 4.

- Série 6 = 10 souris traitées par du méthyl cholanthrène à 0, 5 % dans l'huile de vaseline.

. une application unique,

. animaux sacrifiés à raison de 2 tous les mois après un délai de 9 mois.

- Série 7 = 10 souris traitées par du méthyl cholanthrène à 0, 5 % dans de l'huile de vaseline.

. 2 applications espacées de 24 h.,

. animaux sacrifiés de la même manière, que ceux de la série 6.

- Série 8 = 5 souris traitées par le DMBA à 0, 5 % dans de la benzine (3 applications par semaine).

. animaux sacrifiés dès l'apparition des tumeurs au tout début.

b) - Souris Hairless :

L'utilisation de cette souche de souris étant récente, nous ne ferons état que de 6 souris.

Les applications ont été pratiquées sur l'oreille et sur le dos, afin de déceler une différence éventuelle de sensibilité au carcinogène suivant les régions badigeonnées.

- Série 9 = 3 souris traitées par du MCH à 0,5 % dans du benzène

. 3 applications par semaine sur le revêtement cutané du dos et de l'oreille.

. sacrifice des animaux à l'apparition des tumeurs au tout début.

- Série 10 = 3 souris traitées par MCH à 0,5 % dans de l'huile de vaseline.

. 3 applications par semaine sur le revêtement cutané de l'oreille et du dos.

. Sacrifice dans les mêmes conditions.

3 souris blanches communes traitées avec la même fréquence et dans les mêmes conditions constituent pour chacune de ces deux séries des éléments de comparaison.

2 - Groupes témoins :

- Souris blanches :

- Oreille :

3 témoins badigeonnés avec huile de vaseline,

3 témoins badigeonnés avec benzène,

. 3 applications par semaine,

. animaux sacrifiés en même temps que la dernière souris du groupe correspondant traité avec le carcinogène.

- Dos :

3 souris témoins badigeonnées avec huile de vaseline,

3 souris témoins badigeonnées avec du benzène.

. même protocole expérimental.

. mêmes conditions de sacrifice que précédemment.

B - Les méthodes :

1 - L'application du carcinogène :

- Oreille : les carbures cancérigènes ont été appliqués sur le revêtement cutané externe du pavillon de l'oreille de la souris dans son 1/3 antérieur à un millimètre environ de la pointe, sur une surface aussi limitée que possible, à l'aide d'un coton hydrophile monté sur un porte-coton ou avec des "cotons tiges", d'un modèle commercial.

- Dos : l'application de l'hydrocarbure est pratiquée de la même manière sur le revêtement cutané lombaire gauche après épilation aux ciseaux d'un centimètre carré environ.

2 - Technique de sacrifice de l'animal :

Tous les animaux ont été sacrifiés à l'aide d'une injection intrapéritonéale de quelques millimètres cubes de solution vétérinaire de Nembutal à 6,5 %

3 - Technique d'injection du réseau artériel :

Dès cessation des mouvements respiratoires :

- découpage d'un volet costal,
- extériorisation de la pointe du coeur,
- incision du ventricule droit (déplétion), puis du ventricule gauche,
- introduction dans le ventricule gauche d'une canule physiologique (collin, calibre 12 à 15), au travers de l'orifice aortique.
- injection d'une masse de contraste à l'aide d'un appareil manométrique à pression constante de 15 cm d'eau.

Suivant les techniques prévues ultérieurement, la masse opaque présente des caractéristiques différentes, sulfate de Baryum à orientation moléculaire (micropaque), thorotrast, encre de chine.

La progression de l'injection est contrôlée régulièrement au niveau du pavillon de l'oreille, du museau et de la queue.

4 - Moyens d'étude de la vascularisation :

Dans ces différentes séries, quatre méthodes ont été appliquées à l'étude de la région badigeonnée :

1 - Observation in vivo :

a) - Examen macroscopique au moment de chaque badigeonnage.

b) - examen à la loupe, ou au moyen du microscope, par transparence, lorsqu'il s'agit de l'oreille (sans appareillage spécial et notamment sans l'adapteteur de KERN). L'oreille est examinée soit par transparence, soit à l'aide d'un éclairage incident.

2 - Post-mortem :

- examen macroscopique de la peau. du dos reclinée, à l'oeil nu.
- étude angioarchitectonique après injection.

Immédiatement après l'injection, la région à étudier est prélevée et fixée dans du formol calcique suivant la formule de BAKER.

Elle est ensuite incluse en paraffine molle.

Toutes les pièces dont l'injection paraissait macroscopiquement satisfaisante ont été débitées perpendiculairement à l'axe du revêtement cutané en coupes de 150 μ (coupes épaisses éclaircies).

Dans tous les cas, une préparation histologique de 5 μ est prélevée au milieu du bloc pour contrôle histologique.

Les pièces qui, macroscopiquement s'avéraient présenter un défaut d'injection n'ont été l'objet que des techniques histologiques usuelles.

- Tentative d'étude micro-radiographique après injection de produit opaque (thorotrast. micropaque)

Une étude radiographique a été tentée en utilisant l'appareil à historadiographie Philips et des films Kodak et Gevaert spécialement étudiés pour cette technique.

oOo

ASPECTS DE LA VASCULARISATION DE LA PEAU NORMALE DE LA SOURIS.

L'interprétation des modifications vasculaires au niveau du revêtement cutané de la souris au cours de la carcinogènèse chimique nous semble justifier une étude préalable de son organisation vasculaire au niveau du pavillon de l'oreille et de la peau du dos.

I - Organisation vasculaire générale du pavillon de l'oreille de la souris :

a) - Aspects macroscopiques in vivo :

A la racine de l'oreille, pénètrent trois paires de vaisseaux principaux, correspondant chacune à un pédicule artério-veineux.

L'artère centrale, la plus développée, donne naissance à trois, quatre ou cinq branches latérales et vascularise la portion médiane du pavillon jusqu'à la pointe de l'oreille.

Les deux autres troncs artériels se divisent généralement en deux ou trois artérioles et vascularisent la partie latérale correspondante.

Entre ces branches artérielles, existe un réseau anastomotique assez développé.

Le réseau veineux affecte la même systématisation. Les artères se distinguent facilement des veines qui les accompagnent par leur coloration plus claire, rouge vif.

b) - Aspects sur coupes épaisses :

L'architecture vasculaire sur les coupes épaisses est à peu près superposable à celle observée au niveau de la peau du dos. Celle-ci sera étudiée ultérieurement.

2 - Organisation vasculaire de la peau du dos :

a) - Aspect macroscopique :

Après épilation aux ciseaux, la peau apparaît lisse, non transparente, de coloration homogène. L'examen à l'oeil nu ou à la loupe ne permet d'y déceler aucun tronc vasculaire macroscopiquement visible.

Chez les souris sans poils, la peau apparaît finement grenue, ayant les mêmes caractères que la peau de la souris blanche commune.

b) - Aspect sur coupes épaisses :

L'architecture vasculaire normale comprend des gros troncs artériels hypodermiques ou sous-hypodermiques, d'où naissent quelques rameaux artériels de second ordre qui cheminent vers le derme longitudinalement deviennent de plus en plus verticaux et laissent échapper des collatérales de plus en plus fines qui montent vers la surface. Ils se terminent eux mêmes par un fin réseau qui se perd dans les mailles du tissu conjonctif.

L'on pourrait dès lors individualiser trois étages dans le réseau vasculaire de la peau de la souris.

- l'étage hypodermique correspond aux gros troncs,
- l'étage dermique profond correspond aux rameaux de second ordre.
- l'étage dermique superficiel correspond aux ramifications capillaires.

La vascularisation de la peau chez les souris "Hairless" est superposable à celle des souris avec poils.

3 - Différences histologiques entre souris avec poils et souris "Hairless"

a) - Histologie normale de la souris commune :

La peau comprend trois couches : l'épiderme, le derme, l'hypoderme, soulignée par une mince couche musculaire striée.

- l'épiderme est formé d'une couche basale de cellules cubiques, surmontée par une couche de cellules différenciées et par une couche externe kératinisée. Les différents types de l'épiderme de la souris ont été décrits par GLUKSMANN (1945) et par SETALA et coll. (1957). Ces auteurs ont établi des

proportions entre les trois couches qui montrent une nette prédominance de cellules basales (70 %) sur les cellules différenciées (25 %), et les cellules en voie de dégénérescence (5 %).

Les mitoses y sont observées assez régulièrement. Leur localisation dans l'épiderme a été l'objet de plusieurs controverses. La plupart des auteurs (SETALA 1959, IVERSEN 1964), soutiennent qu'il n'y a pas de mitoses en dehors de la couche basale de la souris normale, contrairement à ce qui se passe chez l'homme (PINKUS 1952), où elles peuvent être observées normalement dans la partie la plus profonde de la couche des cellules à épines. Cette zone constitue avec la couche basale le stratum germinativum et il est admis que ce dernier se limite chez la souris à la couche basale exclusivement.

- le derme est constitué par un tissu conjonctif banal assez dense, enchevêtré, contenant des vaisseaux et des nerfs, plusieurs follicules pileux et glandes sébacées.

- les follicules pileux sont abondants, disséminés dans le derme superficiel moyen et profond. Ils participent activement aux processus réactionnels de l'épiderme sous l'effet des carcinogènes (CRAMER, WAUD et STOWELL)(1942).

- les glandes sébacées y sont également assez abondantes. Leur importance dans la pénétration des hydrocarbures à travers la peau a été mise en évidence dernièrement par BOCK (1964).

- L'hypoderme est constitué d'un tissu conjonctivo-graisseux banal. On peut y retrouver quelques follicules pileux.

- la peau est enfin soulignée par une mince couche musculaire striée.

b) - Histologie normale de la peau de la souris Hairless

L'histologie de la peau des souris sans poils a été décrite par CREW et MIRSKAIA (1932), DAVID (1932), FRASER (1946), GRUNEBERG (1952), MONTAGNA, CHASE et MELARAGNO (1952-1954).

SKOEGGESTAD, IVERSEN (1964), ont étudié l'épiderme de ces souris d'une façon dynamique.

L'épiderme de ces souris "Hairless" comprend trois couches :

- une couche de cellules basales,
- une couche de cellules différenciées,
- une couche de cellules kératinisées.

Ces différentes cellules s'y retrouvent dans les proportions suivantes (IVERSEN 1964).

60 % de cellules basales, 40 % de cellules différenciées :

"Mean generation time" des cellules basales = 5 jours

"Mean turnover time" des cellules différenciées = 3 jours,

"Mean turnover time" des cellules kératinisées = 1 à 3 jours

Le derme contient plusieurs follicules pilaires anormaux avec des glandes sébacées assez grosses et des canaux pilaires très élargis.

Ces derniers apparaissent ainsi comme des formations kystiques intra-dermiques flanquées de grosses cellules claires de chaque côté.

L'hypoderme est formé d'un tissu conjonctivo-adipeux banal contenant les gros troncs vasculaires.

On trouve enfin une couche musculaire qui souligne la peau.

c) - Différences histologiques entre souris avec poils et souris "Hairless"

Si l'on trouve peu de différences quant à la structure épidermique, les formations annexielles apparaissent morphologiquement différentes au niveau de la peau de la souris "Hairless" par rapport à la souris blanche commune.

- on ne trouve pas de poils (mais parfois de rares formations pilaires peuvent être observées).
- les canaux pilaires sont très élargis,
- les glandes sébacées sont hypertrophiées.

De par leur morphologie, ces canaux pilaires s'obstruent moins facilement par la pénétration des hydrocarbures que ceux des souris ordinaires. C'est pourquoi la concentration locale de l'hydrocarbure chez ces souris sans poils, après application d'un cancérigène, atteint un chiffre beaucoup plus important que celui observé chez les souris communes (BOCK 1964).

LES MODIFICATIONS VASCULAIRES CREEES PAR LES CARCINOGENES

I - ETUDE ANALYTIQUE

La peau est un organe complexe d'origine ectodermique et mésodermique. Il est évident qu'à ce point de vue elle soit le siège de réactions complexes lorsqu'elle est sollicitée par les produits carcinogéniques. L'énorme littérature que l'on trouve à ce sujet reflète la complexité de ce problème.

Certains auteurs attachent plus d'attention aux modifications observées au niveau de l'épiderme (SETALA et coll. 1959), d'autres aux altérations du tissu conjonctif. On accorde dans certaines études une grande place aux altérations de follicules pilaires et glandes sébacées (BOCK 1964), alors que d'autres mettent surtout l'accent sur les modifications dynamiques des populations cellulaires (IVERSEN 1964).

Pour notre part, nous nous limiterons à l'étude des modifications vasculaires, bien que les travaux histo-chimiques et ultra-structuraux aient été effectués parallèlement à nos études, dans les sections correspondantes.

Par souci de clarté et de précision, il nous apparaît préférable de scinder cet exposé en deux parties :

- les observations macroscopiques,
- les données fournies par l'étude angioarchitectonique après injection vasculaire.

I - SOURIS BLANCHE

A - Carcinogènèse du revêtement cutané de l'oreille :

a) - Observation in vivo :

L'observation in vivo, à la loupe ou au microscope stéréoscopique et l'interprétation des modifications circulatoires est en fait difficile.

L'épaississement du pavillon de l'oreille dû à l'application des carcinogènes rend cette observation tout à fait impossible quelques semaines après le début de l'expérimentation.

De plus, nous avons rencontré des difficultés importantes pour obtenir une iconographie satisfaisante, ne serait-ce que lors des premières semaines de l'expérimentation. La structure du pavillon de l'oreille et notamment sa richesse ou éléments pilosébacés sont autant de facteurs gênants pour l'iconographie.

Les essais de photographie en lumière monochromatique verte et en infra-rouge ne nous ont pas non plus apporté de solution satisfaisante.

- Modifications observées :

. phonomènes initiaux

Les premières lésions apparues macroscopiquement sont toujours identiques et se manifestent avec plus ou moins d'intensité suivant le carcinogène utilisé.

Les premiers signes apparaissent en règle précocement après la 5è ou la 6è application, c'est-à-dire vers la fin de la deuxième semaine, parfois plus tôt. On note alors une vaso-dilatation intéressant une zone triangulaire à base externe prédominant sur les troncs principaux artériels et veineux dont le diamètre est augmenté et le trajet anormalement sinueux.

Dans les semaines qui suivent, s'installe rapidement un aspect eczématiforme de l'oreille en même temps que s'accroît la vaso-dilatation et le caractère sinueux des vaisseaux. Ces modifications n'intéressent plus seulement les troncs artériels et veineux, mais autant qu'il est possible de le définir à ce stade, la totalité du système capillaire de l'oreille sans prédominance pour la région badigeonnée.

Vers la quatrième ou cinquième semaine, surviennent des escarres et délabrements plus ou moins importants de l'oreille qui empêchent toute observation du réseau vasculaire.

Phénomène assez remarquable, la cicatrisation s'opère bien que les badigeonnages aient été poursuivis et exceptionnellement une seconde escarrification s'est produite ultérieurement.

La précocité, l'intensité de la réaction vasculaire, la gravité et l'étendue de ces ulcérations paraissent avoir un rapport avec la nature du carbure cancérigène utilisé.

- Les tumeurs apparaissent après un délai variable selon le carcinogène et le solvant utilisés.

Les délais d'apparition avec le DMBA sont de 3 à 4 mois. Le MCH donne des tumeurs en l'espace de 5 à 6 mois et le BP 6 à 8 mois après le début des badigeonnages.

D'autre part, ces tumeurs apparaissent plus rapidement avec le solvant benzène qu'avec l'huile de vaseline.

Dans les différentes séries, ces tumeurs se développent toujours sur une peau glabre où tout phénomène irritatif a disparu.

La première lésion se manifeste comme une minuscule élevure, à la limite de la visibilité. Ces aspects initiaux passent volontiers inaperçus si l'on n'effectue pas une étude attentive et systématique car le siège de leur développement est imprévisible. En effet ces tumeurs n'intéressent pas obligatoirement la région où ont été observées les modifications vasculaires. Elles sont apparues à la base de l'oreille, au niveau de la nuque et sur la peau recouvrant le boite crânienne.

La tumeur prend ensuite un aspect qui est presque toujours identique, quel que soit le carbure cancérigène utilisé; il s'agit d'un petit papillome qui devient rapidement le siège d'une hyperkératose de surface et réalise en se développant une corne dont la base est profondément enclouée dans les téguments.

Leur croissance est habituellement continue. Des remaniements nécrotiques initiaux peuvent s'observer. Parfois on assiste en périphérie à une efflorescence de petits papillomes qui passeront ultérieurement par les mêmes stades.

b) - Etude angioarchitectonique

La fréquence des lésions trophiques associées à des phénomènes inflammatoires importants, l'impossibilité de prévoir avec précision le lieu où se développera la tumeur, ont rendu illusoire l'étude des modifications vasculaires prétumorales au niveau du pavillon de l'oreille.

Par contre, nous avons pu examiner en détail grâce aux coupes épaisses, l'angioarchitectonie des tumeurs constituées à différents stades de leur évolution.

a) - Lorsqu'elles sont de petite taille, ne se traduisant histologiquement que par un épaississement papillomateux de l'épithélium, les modifications vasculaires, quoique parfois peu intenses, sont néanmoins constantes et présentent les mêmes caractères que celles que nous avons observé au niveau des "papillomes" assez volumineux.

b) - Ces dernières tumeurs comportent en effet à leur base d'implantation des modifications vasculaires évidentes. Nous avons noté d'une part :

- une vaso-dilatation importante des gros troncs,
- et une augmentation du nombre des vaisseaux,

et d'autre part, des modifications constantes du réseau capillaire et pré-capillaire.

1 - Bien qu'il soit difficile de l'affirmer, il paraît bien exister une néogènèse vasculaire, faite de capillaires et de pré-capillaires branchées sur des artérioles dilatées. Sur les coupes en séries la répartition de ces vaisseaux apparaît elle-même irrégulière d'une papille à l'autre et même au sein d'une même papille.

2 - La dilatation des vaisseaux est souvent considérable, notamment à la base de la tumeur où il existe un véritable socle vasculaire. Certaines artérioles qui alimentent ce réseau pré-capillaire irrégulièr peuvent atteindre un diamètre de 6 à 8 fois supérieur à la normale.

3 - L'absence de hiérarchie vasculaire constitue sans nul doute, la modification la plus caractéristique.

A partir de vaisseaux dilatés, constituant le socle juxta-tumoral, naissent des branches irrégulières de tous calibres, rayonnant sans ligne directrice, s'anastomosant entre eux. Tous les types d'anomalies s'y rencontrent : lacs anévrismatiques, vaisseaux moniliformes, aspects plexiformes "pré-capillaires" anormalement longs se terminant par des aspects pseudo-glomérulaires.

B - Carcinogènese du revêtement cutané du dos :

Contrairement à ce qui a été envisagé pour l'oreille où une étude macroscopique des modifications vasculaires a pu être effectuée, ne serait-ce que pendant quelques semaines, par observation directe in vivo du réseau vasculaire au microscope, les possibilités d'investigations macroscopiques sont comparativement beaucoup plus limités pour le revêtement cutané du dos.

Cependant, cette région, moins fragile que l'oreille et où les phénomènes de diffusion du carcinogène sont moins importants, se prête plus facilement à l'étude angioarchitectonique des stades initiaux et des tumeurs naissantes.

I - Les modifications macroscopiques :

D'une façon générale dans les séries à applications répétées, de grandes variations individuelles ont été notées en plus des variations dues à la nature du solvant et du carcinogène. Ceci contrairement à ce qui s'est produit dans les séries n'ayant reçu qu'une ou deux applications de carcinogène.

1) - Dans les séries à applications répétées :

- Phénomènes initiaux :

Comme pour les séries précédentes, les premières lésions apparues sont identiques et se manifestent avec plus ou moins d'intensité suivant le carcinogène et le solvant utilisés.

D'une façon générale les lésions sont plus précoces et plus intenses avec DMBA qu'avec le MCH.

Pour un même carcinogène, ces phénomènes initiaux apparaissent plus précocement lorsque le carcinogène est en solution dans la benzine, que lorsqu'il est dissous dans du benzène. L'huile de vaseline entraîne des réactions beaucoup plus tardives.

a) - L'épilation est en général le premier phénomène observé. Elle est d'apparition brutale, commençant très précocement pour la série DMBA - benzine (3è jour), plus tardivement pour la série MCH - benzène (15è jour en moyenne) et la série MCH - vaseline (25è jour en moyenne). Elle intéresse en 24 heures toute la zone traitée. Elle est d'emblée complète.

Dans les deux dernières séries, certaines souris ne présentent aucune épilation au moment de leur injection.

- dans la série MCH - benzène : 6 souris correspondant à 10 %
- dans la série MCH - vaseline : 7 souris correspondant à 11,6 %

Dans la majorité des cas et dans ces deux séries, cette épilation s'est poursuivie pendant le reste de la durée de l'expérimentation, cependant, dans quelques cas on a noté l'apparition d'un fin duvet, puis de touffes parcellaires, enfin d'un pelage presque normal.

Notons enfin que dans la série benzénique, l'arrêt des badigeonnages avec les solutions benzéniques du carcinogène entraîne la disparition des phénomènes exsudatifs et la repousse des poils en l'espace de deux semaines en moyenne. Il est curieux de constater que les mêmes phénomènes s'observent lorsqu'on continue à appliquer localement le solvant.

b) - Une congestion peut apparaître simultanément avec les phénomènes épilatoires surtout dans la série DMBA - benzine. Elle constitue cependant dans la majorité des cas le deuxième phénomène observé. Cette congestion a revêtu dans tous les cas le même aspect : rougeur diffuse de toute la région traitée peu intense pour les trois séries étudiées.

Son apparition a été dans l'ensemble beaucoup plus précoce avec le DMBA - benzine (dès le 5è jour) qu'avec le MCH - benzène (45è jour) et le NCH - huile de vaseline (65è jour).

Notons enfin qu'un certain nombre de souris de la série MCH - huile de vaseline essentiellement n'a présenté aucune modification vasculaire macroscopiquement visible.

c) - Des ulcérations peuvent survenir au cours du traitement par les produits carcinogènes. Il s'agit dans la plupart des cas de petites ulcérations d'un millimètre de diamètre, multiples dans la série DMBA - benzine, au nombre de deux ou trois avec le MCH - benzène ou MCH - huile de vaseline.

Leur cicatrisation provoque une rétraction de la peau qui apparaît alors vallonnée et assez épaissie. Mais le revêtement cutané redevient lisse et assez souple quelques semaines plus tard.

d) - Une "papule", surélévation oedémateuse dermique, a été essentiellement observée dans la série MCH - benzène. Elle se traduit par une saillie d'environ un centimètre, au centre de la région traitée. Fréquemment un fin duvet la recouvre et dans quelques cas, elle est entourée par une couronne d'ulcérations.Elle est observée chez 50% environ des souris de la série MCH - benzène. Elle disparaît en 8 à 16 jours. Dans la série DMBA - benzine il n'a pas été observé de "papule". Dans la série MCH - huile de vaseline nous avons noté plutôt un aspect parcheminé, blanchâtre de la zone traitée, vite recouvert par un fin duvet. A ce stade, tout phénomène congestif, toute ulcération a disparu.

e) - Des phénomènes exsudatifs peuvent être rencontrés. Cette exsudation se traduit macroscopiquement sous forme de saillies jaunâtres, formées par l'agglutination des poils restants, de consistance assez dure, adhérant fortement à la surface de la peau.

Ces phénomènes, qui ont été observés essentiellement avec le MCH apparaissent en règle assez tardivement. Ils régressent en 5 à 20 jours, pouvant réapparaître par la suite. Leur régression laisse place à une peau squameuse.

- Stade tumoral :

Assez tardivement après ces phénomènes initiaux apparaît une petite tumeur papillomateuse. D'abord à la limite de la visibilité, elle augmente progressivement de taille.

La tumeur apparaît sur une peau apparemment saine ayant peut être perdu sa souplesse normale. A ce stade, toute ulcération, tous phénomènes exsudatifs et vaso-moteurs ont disparu.

La tumeur est en général isolée avec le MCH. Le DMBA - benzine a donné par contre une efflorescence de petites tumeurs sur toute la surface badigeonnée.

La date d'apparition de ces tumeurs est différente selon le carcinogène et le solvant utilisés :

- avec le DMBA - benzine les premières manifestations tumorales surviennent seulement un mois après le début de l'expérimentation,

- le MCH - benzène détermine des lésions papillomateuses en deux à trois mois (au rythme normal de 3 applications),

- le MCH - vaseline réagit plus lentement et 4 à 5 mois sont souvent nécessaires à l'obtention de la petite lésion papillomateuse.

Cependant l'arrêt du traitement par le MCH - benzène vers le 65è jour (correspondant à la date d'apparition de la première tumeur) = lot 4_c ou la poursuite du traitement par le benzène pur : lot 4_b a amené des modifications importantes dans la date d'apparition des tumeurs par rapport au lot 4_a (poursuite du traitement au même rythme de 3 applications de MCH - benzène par semaine).

C'est ainsi que - la dernière tumeur de la série 4_a est apparue 25 jours après la date de subdivision de la série 4 en 3 lots.

- la dernière tumeur de la série 4_b est apparue 50 jours après la date de cette subdivision,

- la dernière tumeur de la série 4_c n'est apparue que 8 mois après.

2) - Dans les séries ayant reçu une ou deux applications seulement : de MCH - huile de vaseline, les phénomènes macroscopiques ont été pour ainsi dire nuls.

Il n'a été noté aucun phénomène : pas d'épilation, ni d'ulcération. Il n'y a pas eu non plus de modifications vaso-motrices macroscopiquement visibles, jusqu'à l'injection des animaux à l'encre de chine.

Une seule souris a présenté une tumeur abhérente sur la nuque, à type de papillome.

3) - Les témoins : aucun phénomène congestif macroscopiquement patent n'a été observé chez ces souris, qu'elles soient badigeonnées avec le benzène ou l'huile de vaseline.

Une épilation, suivie d'une repousse partielle des poils, a été cependant noté chez les témoins de la série benzénique, mais nous n'avons observé aucune ulcération, ni papule, ni phénomènes exsudatifs.

II - Etude macroscopique du réseau vasculaire sur la peau reclinée au moment du sacrifice de l'animal.

Dans toutes les séries précédemment étudiées une étude macroscopique et macrophotographique a intéressé l'aspect du réseau vasculaire qui circule sur la face interne de la peau badigeonnée en prenant pour témoin la région symétriquement opposée.

L'aspect de ce réseau vasculaire a été assez variable et d'appréciation difficile. Cette étude macroscopique de la vascularisation ne pourrait avoir de valeur que dans les cas extrèmes où il est facile de trancher entre un aspect d'hypervascularisation et un aspect normal. Elle ne pourrait d'autre part renseigner que sur les vaisseaux de gros calibre, hypodermiques et sous-hypodermiques. Le réseau vasculaire dermique et capillaire superficiel passent inaperçus.

Il nous a été cependant possible d'observer, à tous les stades une congestion nette des gros troncs avec un réseau hypodermique plus développé que du côté opposé et un aspect général d'hypervascularisation.

Cet aspect peut coïncider avec une congestion visible sur la face externe de la peau, ou n'avoir aucun reflet cliniquement décelable sur l'animal vivant.

Ce dernier fait a été surtout le cas des petites tumeurs naissantes qui, nous l'avons déjà souligné, apparaissent sur une peau où tout phénomène circulatoire a disparu.

Notons cependant que chez certaines souris, l'aspect du réseau vasculaire au niveau de la zone traitée est à peu près superposable à celui observé au niveau de la zone témoin symétrique. Cet aspect a été noté aussi bien aux stades prétumoraux qu'au · niveau des petits papillomes naissants.

III - Etude angioarchitectonique :

Cette étude a été faite parallèlement sur des coupes minces colorées par l'hématoxyline-éosine-safran, et surtout sur des coupes épaisses en série après injection à l'encre de chine du système artériel. Cette technique nous a permis comme pour l'oreille, de reconstituer dans l'espace le réseau vasculaire au niveau de la zone badigeonnée.

L'étude a intéressé systématiquement les 3 étages vasculaires décrits précédemment :

- gros troncs hypodermiques,
- rameaux artériels de second ordre,
- capillaires.

A - Séries à applications répétées

a) - Dès les deux ou trois semaines d'application on peut observer :

- une dilatation des gros troncs hypodermiques qui apparaissent gorgés dans le sang,
- les rameaux artériels de second ordre sont légèrement dilatés, mais leur nombre n'est pas augmenté.
- les capillaires au niveau du derme superficiel sont fins, réguliers, ne présentant aucune anomalie architecturale.

Les coupes minces colorées par l'HES mettent en évidence une légère vaso-dilatation de ces capillaires qui présentent un endothélium peu tuméfié.

L'on peut de même noter un oedème discret du derme avec une infiltration inflammatoire peu importante, dermique superficielle.

b) - Au cours des semaines suivantes, ces réactions inflammatoires s'atténuent, mais il persiste toujours une congestion des gros troncs et une dilatation capillaire.

c) - A partir de la 6è - 7è semaine pour les séries MCH - benzène et MCH - huile de vaseline et plus précocement pour la série DMBA - benzine, on assiste assez fréquemment, mais non toujours à une hypervascularisation nette de la zone traitée :

- les gros troncs hypodermiques sont dilatés,

- les rameaux artériels traversant le derme sont richement anastomosés les uns aux autres. Ils sont eux mêmes distendus, gorgés de sang et en nombre assez important. Il semble exister dans ces cas une véritable pousse vasculaire de la profondeur vers la superficie sur la totalité ou une portion limitée de la zone badigeonnée.

- les capillaires du derme superficiel sont nombreux, dilatés formant des bouquets sous l'épiderme.

Sur les coupes minces colorées par l'HES, l'hyperacanthose et l'hyperkératose sont nettes. L'importance de la vascularisation est évidente.

d) - A l'apparition des toutes petites tumeurs papillomateuses précèdant comme on le sait, l'éclosion des épithéliomas, la physionomie générale du réseau vasculaire se caractérise par deux ordres de faits que nous étudierons successivement :

- le degré d'intensité de la réaction vasculaire, en général,

- l'aspect caractéristique des capillaires.

Le degré d'intensité de la réaction vasculaire est variable : il s'agit dans certains cas d'un aspect d'hypervascularisation nette intéressant parfois la tumeur, le plus souvent les zones péri-tumorales avec la disposition générale décrite précédemment.

Dans d'autres cas, le réseau vasculaire n'apparaît subir aucune modification quelle que soit la zone considérée, région tumorale ou péri-tumorale.

Pour le même carcinogène, cet aspect d'hypervascularisation a été observé un peu plus fréquemment avec le solvant benzénique qu'avec l'huile de vaseline.

60 % dans la série MCH - benzène (pour les souris ayant eu des applications de carcinogène jusqu'à l'apparition d'une petite tumeur papillomateuse,

50 % dans la série MCH - vaseline,

Notons dès à présent que cette appréciation est en fonction de la qualité de l'injection vasculaire. Une injection défectueuse pouvant réaliser facilement un "faux-négatif".

Cependant cette différence, bien que peu importante, pourrait à juste titre faire incriminer le rôle de solvant benzène dans la genèse de cette réaction vasculaire. Aussi avons-nous attaché une importance capitale à l'étude angioarchitectonique des fragments prélevés chez les souris :

- de la série 4 b (MCH - benzène, 32 applications puis benzène pur jusqu'à l'apparition d'une petite tumeur papillomateuse),

- de la série 4 c (MCH - benzène : 32 applications puis arrêt de tout badigeon jusqu'à l'apparition d'une petite tumeur papillomateuse).

Ces deux séries permettent en effet de dissocier l'effet du solvant de celui du carcinogène associé au solvant.

- Chez les souris de la série 4 a, traitées par le MCH - benzène jusqu'à l'apparition d'une petite tumeur papillomateuse, il existe dans une proportion assez forte, une hypervascularisation au niveau de la zone badigeonnée.

- par contre, dans la série 4 b, la réaction vasculaire semble s'estomper 7 semaines environ après l'arrêt du carcinogène et en dépit des applications de benzène pur.

- dans la série 4 c, l'arrêt de tout traitement semble également amener la cédation de ces phénomènes vasculaires (sauf dans un cas où il persiste une hypervascularisation 32 semaines après arrêt de tout traitement).

Le fait dominant lorsqu'on compare ces résultats (et nous reviendrons sur ce point dans la discussion) est que la réaction vasculaire observée

semble être due à l'association "carcinogène - solvant" et non pas au solvant seul.

- L'aspect du réseau capillaire :

S'il a été noté des variations "quantitatives" dans l'analyse du réseau vasculaire au cours des différentes étapes de la carcinogénèse et essentiellement à la naissance des petits "papillomes", il convient d'insister sur l'aspect du réseau capillaire et pré-capillaire qui est très caractéristique.

Dans tous les cas observés et en dépit de la variation du solvant ou de l'hydrocarbure carcinogène lui-même, l'aspect du réseau capillaire intra- ou péri-tumoral est stéréotypé et présente toujours la même morphologie. Il s'agit toujours de capillaires dilatés non hiérarchisés atteignant parfois le calibre des rameaux de second ordre et qui présentent des modifications importantes :

1 - Ils décrivent des sinuosités et présentent le plus souvent un trajet irrégulier sinusoïdal,

2 - ils sont parfois capricieusement interrompus se terminant brusquement,

3 - leurs parois sont généralement irrégulières subissant des ectasies et dilatations anévrismatiques qui donnent l'impression de lacs sanguins à la superficie du derme.

L'étude des coupes minces colorées par l'HES permet de mettre en évidence des capillaires dilatés et parfois des ectasies situées immédiatement sous la petite tumeur papillomateuse,

On rencontre également ici les différents aspects décrits précédemment, à savoir la dilatation des gros troncs hypodermiques et la richesse vasculaire plus ou moins importante au niveau du derme.

- Pédicule tumoral

Dans certains cas, et notamment lorsqu'on est favorisé par l'incidence de coupe, on peut identifier sur les coupes épaisses le pédicule artériel vascularisant la tumeur naissante.

Il s'agit suivant le volume de la tumeur d'un, deux ou trois rameaux artériels de second ordre prenant naissance au niveau d'un gros tronc, hypodermique, qui montent verticalement vers la superficie pour se résoudre en capillaires à l'intérieur de la tumeur.

Il ne nous a pas été possible d'analyser histologiquement ce pédicule (ce qui aurait nécessité de multiples coupes minces en série à son niveau). Son aspect sur les coupes épaisses ne présente cependant aucune anomalie.

B - Séries ayant reçu une ou deux applications de carcinogène seulement :

Etant donné la lenteur de la promotion des tumeurs induites par une seule dose de carcinogène, les délais de sacrifice des animaux ont été à dessein très espacés dans ces deux séries. Nous n'avons pu, par suite d'une forte mortalité spontanée, en étudier que quelques uns. Si on ajoute à ce déboire, quelques échecs d'injection artérielle, on comprendra facilement qu'un matériel d'étude aussi insuffisant ne pourrait permettre de formuler des conclusions valables.

Ces deux séries (ou tout phénomène irritatif extrinséque est éliminé) nous auraient en effet fourni des éléments précieux sur la vascularisation des stades prétumoraux. Si la pauvreté de notre matériel ne peut nous permettre d'envisager valablement ce problème dans le cas présent, l'étude angioarchitectonique d'une petite tumeur naissante, véritable découverte histologique, chez une de ces souris, nous a permis d'apporter un argument de poids aux conclusions que nous avons tirées de nos études précédentes.

Nous y avons en effet retrouvé les mêmes caractères angioarchitectoniques caractéristiques observés dans les autres séries : hypervascularisation tumorale et péritumorale, absence de hiérarchie vasculaire avec tous les types d'anomalies précédemment cités (vaisseaux moniliformes, aspects plexiformes, ectasies capillaires).

L'analyse des coupes minces colorées par le HES a par ailleurs montré qu'il s'agit d'un petit "papillome" ayant les mêmes caractéres histologiques que ceux nés de plusieurs applications de carcinogène.

c - Témoins : présentent au niveau de la zone badigeonnée une architecture vasculaire normale.

C - Etude comparative de la vascularisation des tumeurs provoquées au niveau du pavillon de l'oreille et de la peau du dos.

D'une façon générale les aspects observés au niveau du revêtement cutané de l'oreille et du dos sont superposables.

I - Macroscopiquement et dans les deux cas, les applications répétées de carcinogène provoquent :

a) - une congestion précoce qui se traduit :

- au niveau de l'oreille, par une dilatation des troncs artériels et veineux et des capillaires dont le diamètre est augmenté et le trajet anormalement sinueux.

- au niveau du dos, par une rougeur diffuse localisée à la zone badigeonnée.

b) - cette congestion est suivie de délabrements plus ou moins importants suivant le carcinogène et le solvant utilisés. Il s'agit le plus souvent d'ulcérations qui cicatrisent bien que soient continuées les applications de carcinogène.

c) - d'une façon générale, l'épaississement du revêtement cutané, dans un cas comme dans l'autre, empêche par la suite l'observation in vivo des modifications vasculaires. Les tumeurs semblent naître sur une peau assez indurée.

L'examen du réseau vasculaire au niveau de la face interne de la peau du dos réclinée montre alors assez fréquemment mais non constamment :

- au stade immédiatement pré-tumoral, une vaso-dilatation des gros troncs avec un aspect général d'hypervascularisation,

- au stade de la tumeur naissante, un socle vasculaire sous-tumoral constitué par des vaisseaux artériels et veineux dilatés.

Les souris ayant reçu une ou deux applications de carcinogène n'ont présenté au niveau de la zone badigeonnée aucune tumeur macroscopiquement visible. L'aspect de la peau est demeuré inchangé durant toute l'expérimentation.

2 - Etude angioarchitectonique :

D'une façon générale, les études angioarchitectoniques pratiquées au cours de la carcinogènèse du revêtement cutané de la souris peuvent être subdivisées en deux groupes :

- les tumeurs constituées ont été étudiées au niveau de l'oreille,
- alors que les étapes pré-tumorales et les tumeurs naissantes l'ont surtout été au niveau du dos.

a) - Ces tumeurs cutanées présentent la même architecture vasculaire indépendamment :

. de leur localisation,
. de leur taille,
. du carcinogène ou du solvant,

Si l'aspect d'hypervascularisation tumorale ou péri-tumorale semble inconstant, l'aspect du réseau vasculaire capillaire et pré-capillaire présente toujours les mêmes caractères que ce soit au niveau de l'oreille ou au niveau du dos.

Cet aspect a été également retrouvé au sein des petites tumeurs naissantes visibles macroscopiquement ou non.

b) - L'angioarchitectonie des stades pré-tumoraux étudiés au niveau du revêtement cutané du dos montre un réseau vasculaire souvent dilaté et un aspect général d'hypervascularisation.

II - SOURIS "HAIRLESS".

Comme nous l'avons précisé précédemment, l'utilisation de cette souche permet d'une part des conditions d'observation plus favorables qu'avec les souris communes et sert d'autre part à vérifier si les modifications vasculaires y sont identiques. L'obtention de cette souche de souris "Hairless"

nécessitant des croisements multiples et complexes, il ne nous a été possible de mettre en expérimentation que six souris seulement. L'hydrocarbure cancinogène utilisé est le 20 méthyl-cholanthrène dissous dans l'huile de vaseline (3 souris) ou le benzène (3 souris).

Six souris blanches ont été mises en expérimentation en même temps et dans les mêmes conditions.

1 - Etude macroscopique :

a) - Au niveau de l'oreille

Nous avons observé les mêmes phénomènes que pour les souris blanches : la congestion précoce se traduit par une accentuation du fin réseau vasculaire superficiel visible à l'oeil nu. L'épaississement du revêtement de l'oreille rend par la suite très difficile l'appréciation des modifications vasculaires.

Les tumeurs apparaissent dans les mêmes délais sans qu'on puisse prévoir à l'avance leur point de naissance. Elles apparaissent cependant volontiers dans le sillon d'implantation de l'oreille.

b) - Au niveau de la peau du dos

- la congestion est le premier phénomène observé. Elle revêt toujours l'aspect d'une plaque érythémateuse correspondant à la zone de peau badigeonnée bientôt marquée par :

- une pigmentation brunâtre qui va en s'accentuant. Celle-ci est de coloration plus foncée lorsque le solvant utilisé est du benzène.

- les ulcérations ont été observées chez une seule souris (solvant benzène) ayant reçu 21 applications de carcinogène. Mais par contre on n'a noté ni papule, ni phénomène exsudatif. Les délais d'apparition de la tumeur ont été dans l'ensemble aux environs de deux mois.

Il s'agit, comme pour les souris blanches habituelles, d'un petit bourgeon d'un quart de millimètre de diamètre d'aspect papillomateux apparaissant sur une peau toujours pigmentée assez indurée.

2 - Etude angioarchitectonique :

Seuls ont été étudiés dans cette série, les aspects angioarchitectoniques des tumeurs naissantes.

Notre matériel d'étude étant insuffisant, nous ne sauront formuler de conclusions. Il nous semble cependant autorisé de faire quelques remarques:

- l'aspect du réseau vasculaire apparaît souvent dilaté dans sa portion hypodermique et dermique,

- les capillaires présentent les mêmes modifications observées chez les souris blanches communes.

oOo

II - SYNTHESE

L'étude expérimentale pratiquée depuis trois ans sur les modifications vasculaires créées par application d'hydrocarbures cancérigènes sur le revêtement cutané de la souris nous a perinis de faire un certain nombre de constatations concernant :

- les stades précoces prétumoraux,
- les tumeurs naissantes,
- les tumeurs constituées.

L'interprétation de ces modifications vasculaires au cours du processus cancéreux, nécessite une étude histologique parallèle des modifications épithéliales à ces divers stades. En effet, de l'interprétation que l'on donne à ces différentes modifications histologiques dépend la signification des perturbations circulatoires observées.

a) - Stades précoces prétumoraux

1 - Modifications histologiques :

- Souris ayant reçu une ou deux applications :

Sauf dans un cas concernant une souris ayant présenté une petite tumeur découverte histologiquement (cas justifiable du deuxième chapitre), toutes les autres souris qui ont été sacrifiées plusieurs mois après, n'ont présenté aucune modifications histologique épithéliale.

- Souris ayant reçu des applications répétées :

Malgré les variations individuelles que nous avons observées, nous pensons qu'on peut être autorisé à fournir un schéma général de ces modifications histologiques au cours des premiers stades de la carcinogènèse.

Nos constatations sont d'ailleurs à peu près superposables à celles de CRAMER (1942) qui a spécialement étudié ces phénomènes.

Dès la première semaine, nous avons noté une hyperacanthose modérée (5 à 6 couches de cellules). L'épiderme normal de la souris ne comprenant que deux couches de cellules, on peut parler ici d'hyperplasie. L'épiderme subit en même temps une transformation : les cellules épithéliales s'agrandissent et subissent une différenciation en cellules basales, cellules du corps muqueux de Malpighi, cellules du stratum granulosum et stratum cornéum. L'épiderme de la souris prend alors l'apparence d'un épiderme comprenant plusieurs couches de cellules provenant d'un processus de différenciation comme il est observé chez l'homme et la plupart des autres mammifères.

Cette réaction n'est cependant pas spécifique des carcinogènes et peut être provoquée par d'autres substances (CRAMER - 1942). L'épiderme ainsi modifié par l'application de carcinogène, ne présente que de minimes différences avec un épithélium normal : l'on peut cependant noter des irrégularités des différentes couches, quelques variations dans les dimensions des cellules et surtout déjà quelques atypies nucléaires (noyaux hyperchromatiques, anisocaryose). On peut parfois rencontrer également une exocytose associée à un infiltrat inflammatoire dermique. L'hyperkératose est souvent assez marquée.

A partir de la deuxième semaine, puis lors des semaines suivantes, l'activité mitotique peut être augmentée dans les bulbes et follicules pileux. L'hyperplasie épithéliale est plus irrégulière et s'accroît dans les jours suivants.

Les papules répondent à l'association de cette hyperplasie épithéliale localisée et d'un oedème dermique sous-jacent.

Par la suite, l'hyperplasie épithéliale augmente, aboutissant à des formations kystiques remplies de kératine. L'infiltrat inflammatoire disparaît.

2 - Modifications vasculaires :

Rappelons brièvement les modifications vasculaires observées à ces stades :

- dès les trois premières semaines :

- dilatation des gros troncs hypodermiques et rameaux artériels de second ordre.

- capillaires fins, réguliers,

Au cours des semaines suivantes, on note toujours les mêmes réactions vasomotrices.

Dans certains cas, s'observe une hypervascularisation nette de la zone traitée. Il semble exister dans ces cas, mais sans qu'on puisse l'affirmer, une véritable néogénèse vasculaire essentiellement capillaire et précapillaire.

b) - Stade de la tumeur naissante :

1 - Modifications histologiques :

Ces petites tumeurs, souvent découvertes histologiquement, se présentent comme des formations épithéliales hyperplasiques et exophytiques toujours bien limitées avec une basale nette et régulière. Les cellules peuvent présenter à des degrés d'ailleurs différents certaines modifications (irrégularité des couches cellulaires, anomalies nucléaires à type d'hyperchromie ou d'anisocaryose). L'activité mitotique de l'épithélium n'est pas augmentée. L'hyperkératose est toujours importante.

Les zones péritumorales sont très souvent le siège d'une hyperacanthose qui va en diminuant progressivement et insensiblement vers l'épithélium normal adjacent formé de deux couches cellulaires.

Mais cette hyperacanthose peut n'être observée que sur une berge de la petite tumeur.

2 - Modifications vasculaires :

Si le degré d'intensité de la réaction vasculaire est variable d'une tumeur à l'autre, l'aspect du réseau capillaire et pré-capillaire est caractéristique. Il s'agit de vaisseaux dilatés, non hiérarchisés qui décrivent des sinuosités et présentent des ectasies et dilatations anévrismatiques.

Cet aspect a été noté dans toutes les séries, quel que soit le carcinogène, le solvant, la date d'apparition de la tumeur ou le nombre d'applications.

c) - Stade de la tumeur constituée :

1 - Etude histologique :

Ces formations tumorales se présentent histologiquement comme des papillomes cornés ou non, mais dont les couches épithéliales compactes comportent de multiples anomalies cytologiques et nucléaires.

Comme pour les petites tumeurs, nous n'avons jamais trouvé d'extension aux plans profonds, ni de métastases ganglionnaires régionales ou viscérales onze mois après le début de l'expérimentation.

2 - Etude angioarchitectonique :

Au niveau de ces tumeurs constituées aux différents stades de leur évolution les modifications vasculaires sont superposables à celles que nous avons notées au niveau des petites tumeurs naissantes.

oOo

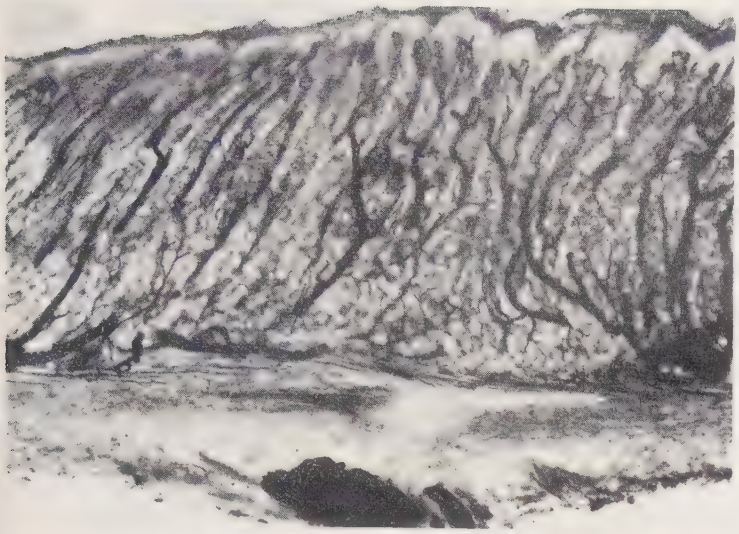


Fig. I : Souris n° 199 : MCH-benzène, à 0,5 %
3 applications par semaine (peau du dos)
35 applications (2 mois 20 jours)
Hypervascularisation répondant à une zone d'hypercanthose et hyperkératose
- dilatation des gros troncs hypodermiques
- nombreux rameaux artériels anastomosés entre eux
- bouquets capillaires fins.

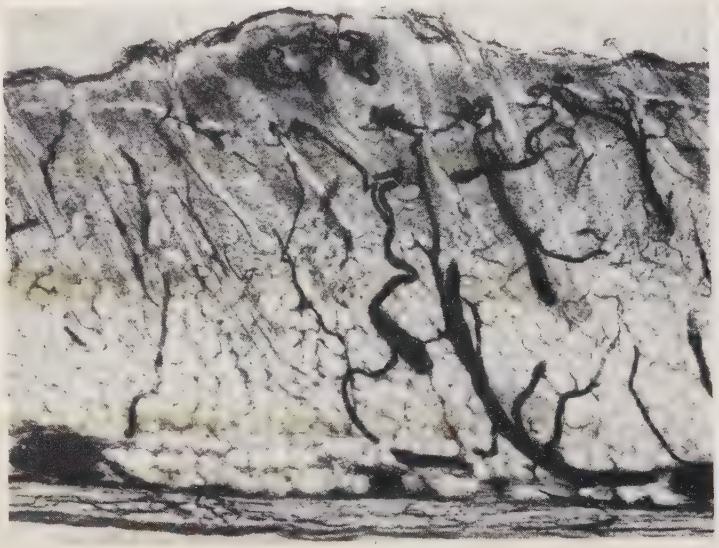


Fig. II : Souris n° 148 : MCH-Huile de vaseline, à 0,5%
3 applications par semaine (peau du dos)
77 applications (7 mois)
Petits bouquets capillaires très dilatés d'aspect "glomérulaire" situés à l'apex d'un papillome naissant traduisant une perte de la hiérarchie vasculaire.

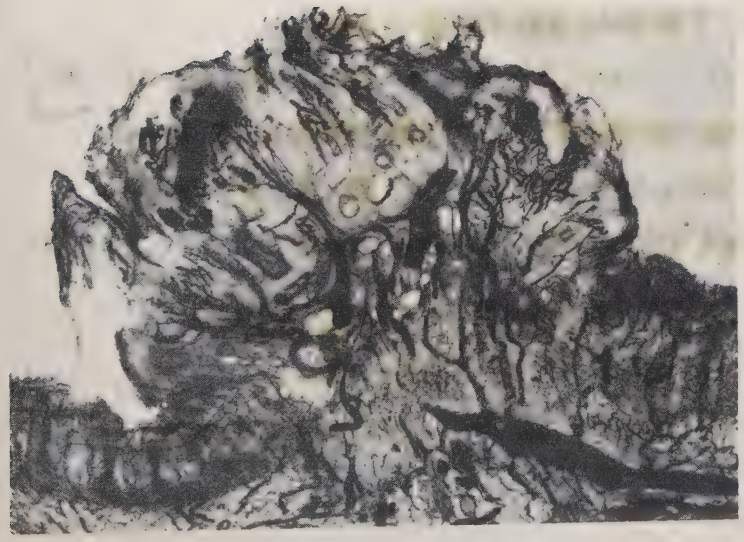


Fig. III : Souris n° 112 : DMBA-benzène, à 0,5 %
3 applications par semaine (oreille)
70 applications (6 mois et demi)
Tumeur constituée :
- hypervascularisation intra-tumorale
- perte de la hiérarchie vasculaire (lacs anévrismatiques, "mégacapillaires dilatés").

DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous envisagerons successivement la valeur des faits expérimentaux et les relations entre les modifications vasculaires et la carcinogénèse.

I - Valeur et signification des modifications vasculaires engendrées par application de carcinogénes.

1 - Etude critique des techniques utilisées dans notre expérimentation :

- Les difficultés :

Il n'est pas possible de passer sous silence les difficultés rencontrées dans l'exploration de la vascularisation des régions traitées par les carcinogènes en solution. Il faut en effet, en tenir compte avant de tenter une interprétation.

Nous nous étions proposé d'utiliser une étude angioarchitectonique dynamique pour préciser la place et le rôle des modifications vasculaires au cours de la carcinogénèse. Malheureusement les difficultés techniques rencontrées ne nous ont pas permis de suivre ce protocole initial.

Elles ont été différentes suivant les régions étudiées.

- Au niveau de l'oreille :

- La présence de follicules pilo-sébacés ont été, comme nous l'avons signalé, un obstacle à l'iconographie indispensable pour permettre

d'enregistrer et d'étudier a postériori les perturbations circulatoires créées par l'application de carbures cancérigènes.

A ce propos l'utilisation d'une part de la souris "Hairless" a plus grande échelle, et d'un appareillage adapté pour l'observation in vivo, d'autre part, nous paraissent susceptibles de permettre d'améliorer nettement les conditions expérimentales.

- en plus de ces difficultés iconographiques, l'importance des troubles trophiques qui dans notre expérimentation interdit toute observation au delà de la 4è semaine, mérite notre attention. La suppression de ces troubles trophiques étant une condition essentielle pour des recherches plus poussées, il apparaît indispensable d'en analyser les causes.

- l'une, moindre, est le mode d'application du carcinogène. Chez nos animaux, la solution du cancérigène a été appliquée en badigeonnage créant ainsi des microtraumatismes répétés sur l'oreille par ailleurs fragilisée par les réactions vasculo-exsudatives. Il est presque certain que la technique utilisée par KERN qui consiste à déposer à l'extrémité de l'oreille une goutte de solution est moins traumatisante car elle élimine un facteur mécanique dans le déclenchement des perturbations circulatoires.

- la deuxième cause est due à la formule du carbure cancérigène et à la qualité de son solvant et, vu l'importance de ce problème, justifie d'une étude à part.

- Au niveau du dos

Si les modifications vasculaires sont peu visibles in vivo, cette région présente cependant des avantages importants.

- Comme l'a montré l'expérimentation, les modifications "type inflammatoire" sont minimes surtout lorsqu'on utilise le MCH en solution huileuse. Les phénomènes irritatifs extrinséques (grattage essentiellement) sont nettement diminués au niveau de cette région qui, par ailleurs est beaucoup moins fragile que le pavillon de l'oreille et s'adapte mieux à l'étude des stades prétumoraux.

l'utilisation de la souris "Hairless" permettra des commodités techniques et une observation plus facile des modifications vasculaires.

2 - Rôle du carcinogène et du solvant en tant que "substances chimiques" Valeur des modifications vasculaires observées en tenant compte de ces deux éléments.

Ainsi que l'a montré l'expérimentation, certains carcinogènes soit du fait de leur constitution chimique, soit peut être par formation d'un complexe physico-chimique avec le solvant sont vraisemblablement responsables de ces troubles trophiques.

Peut être agissent-ils de ce fait directement en créant des lésions vasculaires irréversibles sur les troncs principaux dont on connaît la gracilité surtout au niveau du pavillon de l'oreille de la Souris.

Très vraisemblablement du fait de la diffusion au cours de leur application entraînent-ils des phénomènes oedémateux au niveau de la peau, source de compression des gros troncs. Mais très certainement, ils conditionnent au niveau du pavillon de l'oreille une irritation intense et désagréable pour l'animal, cause de lésions traumatiques secondaires dûes au grattage. Aussi quel que soit le mécanisme en cause, nous apparaît-il préférable de n'employer que le MCH en solution huileuse (qui nous l'avons vu est le moins irritant de tous ceux que nous avons utilisés).

D'autre part, ces substances carcinogènes ou le complexe qu'elles forment avec le solvant pourraient être responsables, en "tant que substances chimiques", de réactions vasculaires secondaires qui ne rentrent pas dans le cadre du processus cancéreux. De ce fait, tout le problème est de pouvoir différencier parmi les réactions vasculaires observées au cours de l'expérimentation, ce qui appartient au cancer et ce qui n'est que réaction parasite.

- Si au stade prétumoral, nous avons souvent observé chez les souris soumises à des applications répétées, des aspects d'hypervascularisation, il est très difficile dans l'ensemble de ces phénomènes vasculaires qui précédent le développement des tumeurs de faire la part de ce qui revient à l'inflammation et de ce qui est le fait du cancer en développement.

De plus, au niveau de l'oreille essentiellement, les tumeurs ne sont pas apparues là où ont été observées les perturbations circulatoires initiales et même si l'on admet par extrapolation que les zones où se sont développées ces tumeurs ont été le siège de modifications circulatoires identiques, la carcinogénèse ne s'est effectuée qu'en certains points alors que les perturbations circulatoires initiales étaient régionales.

- Lors de l'apparition des petites tumeurs, si l'on note dans toutes les séries un aspect caractéristique du réseau capillaire et pré-capillaire à l'intérieur de la tumeur, l'intensité de la réaction vasculaire varie souvent d'une souris à l'autre et diminue nettement lorsqu'on arrête les badigeonnages après une certaine dose ou lorsqu'on continue uniquement l'application du solvant (série 4 b, et 4 c).

Par contre, dans une petite tumeur naissante découverte histologiquement chez une souris n'ayant reçu que deux badigeonnages de MCH - vaseline, et sacrifiée 9 mois plus tard, on retrouve une hypervascularisation nette limitée à la zone badigeonnée et un aspect caractéristique des capillaires au niveau de la tumeur.

- Au niveau des tumeurs constituées, l'aspect des modifications vasculaires est identique à celui observé au niveau des petites tumeurs.

De toutes ces données, deux éléments peuvent être à notre avis retenus :

- les aspects angioarchitectoniques des tumeurs chimiquement induites au niveau de la peau de la souris comportent des modifications capillaires et pré-capillaires dès leur apparition.

- Par contre, il est difficile en se basant sur les données de cette expérimentation d'établir une relation directe entre les perturbations circulatoires observées et l'apparition de la tumeur.

3 - Angioarchitectonie et ses rapports avec les modifications épithéliales :

Ainsi que nous l'avons déjà signalé, ces tumeurs se présentent sous l'aspect de papillomes.

Bien que dans la majorité des cas, elles ne présentent pas les caractères structuraux habituels des épithéliomas, à savoir l'infiltration, il nous semble néanmoins licite de considérer qu'elles appartiennent aux tumeurs malignes et ceci, en nous basant sur trois arguments :

- les études expérimentales antérieures nous apprennent en effet, que les carcinomes induits par les substances carcinogènes utilisés prennent volontiers assez souvent et pendant longtemps la structure de papillomes.

- l'étude détaillée et notamment l'examen cytologique nous a montré que les anomalies cellulaires y étaient nombreuses et identiques à celles des cancers.

- de plus, lorsqu'on laisse se poursuivre l'évolution spontanée de ces tumeurs, elles se comportent localement comme d'authentiques épithéliomas.

Nous nous croyons dès lors autorisé à assimiler à des cancers intra-épithéliaux, ces petites tumeurs que nous avons tout spécialement étudiées, et à considérer qu'il existe au moins une relation histotopographique entre les altérations cellulaires et les modifications vasculaires sous-jacentes.

II - Modifications vasculaires et carcinogénèse

L'étude des relations entre le développement tumoral et les modifications vasculaires observées nous paraît devoir être discutée en tenant compte non seulement de notre propre expérimentation, mais aussi des observations faites tant en pathologie expérimentale qu'en pathologie humaine.

- Lorsque la tumeur est constituée, les modifications vasculaires sont stéréotypées et caractéristiques de la malignité.

On retrouve en effet la même organisation vasculaire dans toutes les tumeurs malignes.

Quel que soit l'animal utilisé pour l'expérimentation (Souris ou Hamster), que le badigeonnage ait intéressé une muqueuse (poche jugale de Hamster (DELARUE, MIGNOT, CAULET et DIEBOLD, 1965), le revêtement

cutané du pavillon de l'oreille (KERN et ZANDER - 1959), ou d'une autre région (KREYBERG - 1929), que le cancérigène ait été appliqué suivant une autre technique, sous forme de cristal, au niveau du col utérin de la Souris (LAFFARGUE et coll. 1963), les modifications vasculaires sont constantes et caractérisées par trois éléments :

- une dilatation vasculaire prédominant tout spécialement sur l'artériole ou l'artère dont dépend le foyer tumoral. Ce vaisseau qui constitue le pédicule s'épanouit en de multiples branches, réalisant, de par leur dilatation un socle sous-tumoral.

- l'absence de toute hiérarchie dans l'organisation du système vasculaire tumoral,

- la présence au sein du foyer tumoral de vaisseaux néoformés, irréguliers, ne possédant aucune des caractéristiques des vaisseaux normaux : formations glomérulaires, lacunes.

Ces mêmes faits se retrouvent d'ailleurs, tant au niveau des tumeurs spontanées animales, qu'elles intéressent un revêtement ou un parenchyme, qu'au niveau des tumeurs humaines les plus diverses (DELARUE, ABELANET, CHOMETTE).

- Aux stades initiaux les modifications morphologiques des vaisseaux ne paraissent pas constantes, ce qui n'exclue pas la possibilité d'un désordre circulatoire.

Comme KERN et ZANDER (1959), et comme DELARUE, MIGNOT, CAULET et DIEBOLD (1965), nous avons pu noter qu'après application de carcinogènes en badigeonnage, l'aspect de la vascularisation évoluait en trois phases :

- initialement, l'hyperhémie est constante. La dilatation vasculaire intéresse toute la zone badigeonnée, portant à la fois sur les capillaires mais aussi sur les gros troncs qui apparaissent dilatés et sinueux. Cette hyperhémie initiale paraît devoir être interprétée comme une réponse à l'agression causée par l'application du carcinogène en solution.

- Dans une seconde phase, l'aspect de la vascularisation cutanée du revêtement dorsal, reprend un aspect sub-normal macroscopiquement, ce que vient d'ailleurs confirmer l'étude angioarchitectonique sur coupes épaisses. Ce stade intermédiaire (qui correspondrait au Durchströmungsunruhe " de KERN et ZANDER (1959), est pratiquement constant, et s'observe tant au niveau du revêtement cutané de l'oreille qu'au sein de la muqueuse de la poche jugale du Hamster doré (DELARUE, MIGNOT, CAULET et DIEBOLD, 1965).

Cette "accalmie vasculaire" survient même lorsqu'on continue les badigeonnages, le revêtement cutané pouvant reprendre un aspect proche de la normale avec éventuellement réapparition du pelage.

A un stade plus tardif, la cancérisation et la désorganisation vasculaire apparaissent, que les badigeonnages aient été poursuivis ou interrompus. Alors même que la cancérisation n'est qu'intra-épithéliale, ne se traduisant que par des anomalies cytologiques, les modifications vasculaires sont déjà caractéristiques : dilatation intéressant les gros troncs et les branches tributaires de l'élément tissulaire où se développe le foyer tumoral, désorganisation des anses capillaires correspondantes.

Toutes ces constatations devaient amener à formuler une loi concernant les inter-relations entre les modifications épithéliales et vasculaires au cours des stades initiaux de la carcinogénèse provoquée par application de carcinogènes chimiques en badigeonnages.

- Qu'il s'agisse d'un cancer strictement intra-épithélial ou d'un stade plus développé, la prolifération tumorale s'accompagne constamment de modifications vasculaires sous jacentes correspondant strictement au territoire cancéreux.

- Bien que les modifications cytologiques déterminées par l'application de carcinogène intéressent souvent un large secteur (correspondant à la zone badigeonnée), la tumeur ne se développe que dans la portion présentant des modifications vasculaires.

Il n'est malheureusement pas possible d'aller plus loin dans l'interprétation car il existe de nettes divergences dans les aspects observés au cours de la période intermédiaire entre ces deux stades.

KERN et ZANDER (1959), ont pu noter in vivo l'apparition de modifications vasculaires très localisées précédant le développement tumoral.

Dans des conditions opératoires très peu différentes, DELARUE, MIGNOT, CAULET et DIEBOLD (1965), ont observé chez le Hamster, une chronologie identique : modifications vasculaires localisées, caractéristiques associée à des transformations conjonctives précédant l'apparition de la tumeur.

Dans notre expérimentation nous n'avons pu faire les mêmes constatations. Nous savons que nos méthodes d'observation ont été moins précises et de ce fait, il est possible que des modifications vasculaires aussi fines aient échappé à notre observation. Il est aussi raisonnable de penser que malgré les précautions prises pour étudier la phase prétumorale, nous n'ayons pu saisir par l'étude angioarchitectonique des modifications vasculaires très limitées.

III - Signification des modifications vasculaires

Ce difficile problème doit être envisagé sous un triple aspect, en tenant compte de l'ensemble des renseignements fournis par l'étude angioarchitectonique, par l'angiographie in vivo et par les dosages des gaz du sang.

a) - L'organisation vasculaire de la tumeur maligne fournit-elle des renseignements concernant la biologie du clone cancéreux ?

L'étude des tumeurs constituées, qu'elles soient humaines ou animales, spontanées ou provoquées, conduit à admettre que dans la presque totalité des cas, le foyer cancéreux réalise en effet Shunt.

La vitesse circulatoire ne paraît pas la même dans tous les vaisseaux tumoraux. C'est là un premier point intéressant à souligner.

L'artériographie sélective permet en effet de noter qu'au cours du transit de l'embol opaque deux images fondamentales peuvent s'observer :

- d'une part une opacification veineuse plus précoce que dans les tissus normaux avoisinants, témoin indiscutable d'un effet Shunt.

- d'autre part, la persistance d'une opacification du foyer tumoral, alors que le transit du produit de contraste s'est effectué complètement dans le système veineux, au sein des tissus normaux.

Si l'on compare ces aspects dynamiques et les renseignements fournis par l'étude angioarchitectonique on est amené à se demander quels sont les vaisseaux responsables de ce double aspect.

Selon le rôle que l'on fait jouer aux différents éléments du réseau vasculaire complexe qui assure la vie de la tumeur, la signification biologique devient différente.

Il est possible d'admettre que les formations lacunaires soient responsables de l'effet Shunt; les constatations anatomiques le laissent penser. Mais en fait cette interprétation ne cadre pas parfaitement avec les données de l'artériographie in vivo, car l'opacification persistante des foyers tumoraux se traduit en fait par un aspect pommelé, tacheté, qui semble bien traduire la persistance du produit de contraste au sein de larges lacunes vasculaires.

Il semble donc plus logique de considérer que ce sont les "méga-capillaires" du stroma qui sont responsables de l'effet Shunt, et les larges lacunes, la cause de la persistance de l'opacification. En d'autres termes, le transit du sang serait plus rapide que normalement dans les "méga-capillaires" et au contraire plus lent dans les zones lacunaires.

Un autre point mérite aussi l'attention : l'irrégularité de répartition de l'opacification au cours du transit du produit de contraste. Il semble en effet que dans les tumeurs volumineuses, seule la portion périphérique soit opacifiée.

Tous ces faits amènent à conclure qu'au sein d'une tumeur constituée :

- la circulation est inhomogène,

- le transit sanguin paraît plus rapide que normalement dans le "secteur capillaire" siège des échanges métaboliques importants.

La consommation d'oxygène est très inférieure à celle des tissus normaux. En effet toutes les mesures qui ont été effectuées à ce sujet, tant par BIERMAN, KELLY et SINGER (1952), sur les tumeurs humaines, que par CATER et GRIGSON (1963), CATALAND (1962), GOLDACRE (1959-1962), GULLINO (1962), au niveau des tumeurs animales, montrent avec évidence que la différence artério-veineuse est très faible, très inférieure à ce qu'elle est dans les tissus normaux.

Toutes ces données physio-pathologiques et anatomiques pourraient amener à penser que dans la tumeur constituée, les échanges respiratoires cellules-sang, sont très différents de ceux des tissus normaux ce qui viendrait confirmer la thèse défendue par WARBURG, et amènerait par conséquent à rechercher les causes de ces modifications biologiques non seulement dans la structure et le fonctionnement cellulaire mais aussi dans l'organisation des capillaires et du tissu interstitiel servant d'intermédiaire dans les échanges biologiques.

Mais en fait, pour admettre définitivement cette notion fort importante, il conviendrait de pouvoir répondre à une double question :

- le caractère préférentiel de la tumeur ne vient-il pas compenser l'exagération de la vitesse circulatoire au sein du tissu tumoral ?

- ce caractère préférentiel existe-t-il d'emblée ou représente-t-il un phénomène second destiné à compenser l'effet Shunt ?

Aucune donnée précise ne permet d'apporter une réponse satisfaisante à cette double question.

b) - L'organisation vasculaire et la dynamique circulatoire sont-elles identiques au niveau du foyer tumoral et dans les lésions inflammatoires ?

Nous n'avons pas la prétention de reprendre ici toutes les données susceptibles d'analyser en détail ce sujet. Nous désirons seulement attirer l'attention sur quelques faits.

- du point de vue angioarchitectonique, l'organisation vasculaire est totalement différente. On constate en effet que dans le foyer inflammatoire,

la hiérarchie vasculaire est conservée, tandis qu'au contraire au niveau du foyer tumoral, l'anarchie est la règle. De plus notre expérimentation nous a montré, confirmant en cela les constatations faites par DELARUE, MIGNOT CAULET et DIEBOLD (1965), et par KERN et ZANDER (1959), que la désorganisation capillaire était très précoce.

- Sur le plan dynamique, le contraste est aussi évident : la distension des veines et le ralentissement de la circulation veineuse sont constants dans l'inflammation et ceci quelle que soit l'étiologie. Les travaux de DELARUE avec MIGNOT et SIMARD (1959), avec MIGNOT et CAULET (1962 - 1965), et ceux de SANDERS, FLOREY, et WELLS (1951), d'EBERT, AHERN et BLOCK (1948), ont en effet montré qu'en périphérie des foyers nécrotiques le système veineux réalise un véritable angiome dans lequel la circulation est ralentie. Le système artériel n'est par contre pas modifié.

Dans le processus cancéreux les constatations sont différentes. La dilatation du système artériel est très rapide. Elle se manifeste tant sur le plan angioarchitectonique qu'in vivo. Les faits observés par DELARUE, MIGNOT, CAULET et DIEBOLD (1965), après badigeonnage de la poche jugale du Hamster doré par le DMBA, montre que l'un des phénomènes les plus précoces est constitué par une dilatation importante de l'artériole correspondante à la zone où se développe la tumeur maligne. Les modifications du système veineux paraissent par contre tardives.

Il existe donc des différences fondamentales entre inflammation et Cancer en ce qui concerne l'organisation vasculaire et la dynamique circulatoire, traduisant ainsi indiscutablement une biologie tissulaire totalement différente.

c) - L'effet Shunt constituent-il un élément favorisant dans le développement des tumeurs malignes ?

Ce sont essentiellement les faits de pathologie humaine qui fournissent les éléments permettant d'aborder ce sujet.

On ne peut, en effet qu'être frappé par le fait qu'un certain nombre d'affections sont susceptibles de se compliquer d'une cancérisation secondaire, telle la polypose colique et la rectocolite hémorragique. Or, dans ces deux affections notamment, tant les études anatomiques que les explorations dynamiques faites in vivo par artériographie, montrent qu'il existe un effet Shunt indiscutable (DEBRAY et coll. - 1965), . On est dès lors amené à se demander si cette perturbation circulatoire, devenue permanente, ne joue pas un rôle de promoteur dans la cancérisation, transformant la biologie tissulaire et par là même le mode de vie des différents éléments qui les composent.

oooo

Toutes ces données tirées à la fois des études morphologiques, dynamiques et biologiques amènent obligatoirement à penser que la tumeur maligne ne peut être considérée comme une viciation purement cellulaire mais comme une altération tissulaire intéressant à la fois les cellules et leur support conjonctivo-vasculaire.

oOo

CONCLUSIONS

L'étude du réseau vasculaire sanguin après application par badigeonnage d'une solution d'hydrocarbures cancérigènes (MCH, DMBA, BP.) sur le revêtement cutané de la souris permet de mettre en évidence des modifications constantes quelle que soit :

- la race (souris blanche commune ou souris "Hairless")
- la zone badigeonnée (peau du dos ou pavillon de l'oreille)
- la solution carcinogène utilisée.

I - Au sein des tumeurs constituées :

a) - Le système vasculaire sanguin présente une désorganisation qui se caractérise par :

- l'absence de toute hiérarchie,
- la disparition du réseau capillaire normal qui laisse place à un système fait d'ectasies et de vaisseaux sinueux et irréguliers.

b) - Ce système anarchique est greffé sur un pédicule normal, correspondant à l'artériole ou à l'artère dont dépend l'organite cancérisé.

c) - cette organisation vasculaire paraît constante dans toutes les tumeurs malignes. Elle se retrouve en effet, non seulement au niveau des tumeurs expérimentales induites dans d'autres races animales par la même technique, mais aussi au sein des tumeurs malignes constituées qu'elles soient humaines ou animales.

2 - Au sein des tumeurs "naissantes"

Les modifications angioarchitectoniques sont superposables.

Elles sont localisées au territoire tissulaire correspondant au blastome cancéreux en développement.

Ces constatations confirment les données expérimentales fournies par l'étude du réseau vasculaire au cours de la carcinogénèse de la poche jugale du Hamster doré.

3 - Avant l'apparition de la tumeur :

Les modifications vasculaires déclenchées par l'application de carcinogène se développent en trois stades :

a) - hypervascularisation de la zone badigeonnée avec dilatation des gros troncs artériels, du réseau artériel et capillaire,

b) - disparition totale ou atténuation très importante de cette hyperhémie que le badigeonnage soit poursuivi ou interrompu.

c) - apparition de modifications vasculaires localisées au point précis où se développe la tumeur. Toutefois il convient de noter que ces modifications vasculaires locales n'ont été observées qu'au moment de l'apparition de la tumeur.

Cette dissociation dans le développement des phénomènes circulatoires permet de rapporter à la carcinogénèse les modifications vasculaires très particulières strictement localisées au segment cancérisé et observées dans ce troisième stade.

Tous ces faits amènent à considérer que la tumeur maligne n'est pas constituée seulement de modifications cellulaires, mais représente une atteinte tissulaire à laquelle participent notamment d'importantes modifications vasculaires.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. J. DELARUE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABRAMS, H.L.

Angiographie, 2 vol. edit. Boston 1961

2 - ACKER, J.J., GALAMBOS, J.T. et WEENS, H.S.

Selective coeliac angiographie. Amer. J. Med. 1964, 37, 417-423

3 - ALGIRE, G.H.

The transparent chamber technique as a tool in experimental tumor therapy. Symp. Approaches to tumor Chemotherapy Gibson Island Md. 1945, 46, 13-26

4 - ALGIRE, G.H.

The transparent chamber technique for observation of the peripheral circulation, as atudied in mice.
Ciba Foundation Symp. Peripheral Circulation in Man.
pp. 58-63, (Little, Brown, Boston, 1954).

5 - ALGIRE, G.H., et CHALKLEY H.W.

Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo.
I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants.
J. Nat. Cancer Inst. 1945, 6, 73-85

6 - ALGIRE, G.H., et CHALKLEY H.W.

A symposium on mammary tumors in mice.
Am. Ass. Adv. Sc. 1945, 22,47

7 - ALGIRE G.H., LEGALLAIS, F.Y., et PARK D.H.

Vascular reactions of normal and neoplastic tissues
II - The vascular reactions of normal and neoplastic tissues of mice to a bacterial polysaccaride from serratia marcescens (Bacillus prodigius) culture filtrates.
J. Nat. Cancer Int. 1947, 8, 53-62

8 - ANFOSSI C.

Vascularizzazione dello stomaco ulceroso, ulcera e carcinomatosa
Arch. Sc. Med. 1955, 99, 297-319

9 - ARTIGAS, V. et SALA, E.

La arteriografia selectiva en el diagnostico de las afecciones hepaticas y pancreaticas.
Journées int. Hepat. LYON, 2 - 5 juin 1965,
Revue int. Hepat. 1965, 15, 359-373

10 - AURIOL, M. et CESARI J.

Vascularisation des métastases hépatiques : angiographie artérielle post mortem
Cr. Soc. Anat. (Paris), 8 juin 1961

11 - BARIETY, M. et CHOUBRAC, P.

L'angiographie, état actuel de la question
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1953, 7, 599-620

12 - BAUM, S. ROY, R., FINKELSTEIN, A.K. et BLAKEMORE, N.S.

Clinical application of selective celiac and superior mesenteric arteriography. Radiol; 1965, 84, 279-295

13 - BEGG, A.C.

The vascular pattern as an aid to diagnosis of bone tumours
J. Bone Jt. Surg. 1955, 37 B, 371

14 - BELLMAN, S.

Microangiography.
Acta radiol. (1953), suppl. 102

15 - BENNET, J.

L'artériographie coeliaque et mésentérique
Vie. Med. 1965, 46, 45-52

16 - BENNET, J., CHALUT J., PARAF, A. et PROT, D.

L'artériographie hépatique dans le diagnostic des tumeurs du foie.
Pres. Med. 1964, 72, 877-882

17 - BERENBLUM, U.

The carcinogenic action of 9, 10 dimethyl, 1, 2 benzanthracene on the skin and subcuteneous tissues of the mouse, rabbit, rat guinea pig.
J. Nat. Cancer Inst. 1949, 10, 167-174

18 - BIEBER, W.P. et ALBO R.J.

Cystadenoma of Pancreas, its arteriography diagnosis
Radiology, 1963, 80, 776-778

19 - BIERMAN, H.R., BYRON, R.L. Jr., KELLY, K. H., et GRADY, A.

Studies on the blood supply of tumors in man.
III - Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo.
J. Nat. Cancer Inst. 1951, 12; 107-131

20 - BIERMAN, H.R., KELLY, K.H., DOD, K.S., et BYRON, R.L.

Studies on the blood supply of tumors in man.
I - Fluorescence of cutaneous lesions
J. Nat. Cancer Inst. 1951, 11, 877-891

21 - BIERMAN, H.R., KELLY, K.H., et SINGER G.,

Studies on the blood supply of tumors in man.
IV - The increased oxygen content of venous blood draining néoplasms.
J. Nat. Cancer Inst. 1952, 12, 701-707

22 - BIERMAN, H.R., MILLER, BYRON, R.L., DOD, K.S., KELLY, H.K. et BLACK

Visceral arterial catheterism in man.
Amer. J. Roentgenol. 1951, 66, 555

23 - BILLING, L., et LINDGREN, A.G.H.

Die pathologisch Anatomische interlage der Geschwulstarteriographie
Acta Radiol., 1944, 25, 625-640

24 - BOCK, F.G.

Early effects of Hydrocarbons on the mammalian skin.
Prog. Exp. Tumor. Res. 1964, 4, 126-168 (Karger, Basel, New-York, 1964).

25 - BOCK, F.G., et BURNHAM, M.

The effect of experimental conditions upon the concentration of hydrocarbons in mouse skin after cutaneous application.
Cancer Res. 1961, 21, 510-515

26 - BOCK, F.G., et MUND, R.

Evaluation of substances causing loss of sebaceous glands from mouse skin.
J. Invest. Derm. 1956, 26, 279-487

A survey of compounds for activity in the suppression of mouse sebaceous glands,
Cancer Res. 1958, 18, 887-892

27 -BOIJSEN, E.

Selective hepatic angiography in primary and secondary tumors of the liver.
Journées Hepat. Lyon, 2 - 5 juin 1965, in Rev. Int. Hepat. 1965, 15, 323-337

28 - BOIJSEN, E., et ABRAMS, H.L.

Roentgenolic diagnosis of primary carcinoma of the liver
Acta Radiol. (Stockh.), 1965, 3, 257 - 277

29 - BUISSOU, H. et TALAZAC, A.

Vascularisation artérielle de la prostate normale et pathologique.
Ann. Ana. Path. 1959, 4, n° 1, 63-79

30 - BOWEN, W.H.,

The effects of surgical interference with the blood supply on the growth of transplanted carcinomata and sarcomata.
Scientific rep . Imperial Cancer Res. Fund. 1908, 3, 146-158

31 - BRAITHWAITE, J.L.

The arterial supply of benzpyrene-induced tumors in the rat
Brit. J. Cancer 1958, 12, 75-80

32 - BREEDIS, C. et YOUNG, G.

The blood supply of neoplasms in the liver.
Amer. J. Path. 1954, 30, 969-985

33 - BULLIARD, A.

Recherches sur la vascularisation sanguine des tumeurs épithéliales du gros intestin.
Biol. et Med. 1958, 47, 343 - 402

34 - BUSSHER, G. de

La vascularisation de l'estomac ulcéreux
Gastroenterologia, 1946, 71, 154-200

35 - BUSSCHER G., de

La vascularisation macroscopique et microscopique du cancer de l'estomac.
Acta Gastro ent. belg. 1947, 10, 8-9, 481-487

36 - BUSSON, A et HERNANDEZ, Cl.

L'artériographie sélective mésentérique dans la recto-colite hémorragique et dans la colite ulcéreuse d'emblée, résultats, déductions cliniques et pathologiques,
Arch. Mal. Appar. dig. 1965, 54, 397

37 - BUU-HOI, N.P.

Sur le mécanisme d'action des carbures cancérigènes,
Cr. Soc. Biol. (Paris), 1943, 137, 725-27

38 - CAMARRI E. et MARINI, G.

La circulazione bronchiali in condizione normali e pathologiche
A. Recordati, edit. Sienen, 1962

39 - CAROLI, J.

Diagnostic des hématomégalies
Rev. du Praticien, 1962, 12, 3349-3464

40 - CATALAND, D., COHEN, C. et SAPIRSTEIN, L.A.

Relationship between size and perfusion rate of transplanted tumors
J. Nat. Cancer Inst. 1962, 29, 389-394

41 - CATER, D.B., GRIGSON, C.M. et WATKINSON, D.A.

Changes of oxygen tension in tumours induced by vasoconstrictor and vasodilatator drugs.
Acta radiol. 1963, 58, 401-434

42 - CHENDEROVITCH, J. et CAROLI, J.

La microangioradiographie du foie et de la rate.
Rev. Intern. Hépatol. 1956, 6, 907-977

43 - CLARK, E.R., et CLARK, E.L.

Observations on living arterio-veinous anastomoses as seen in transparent chambers introduced into the rabbit's ear
Amer. J. Anat. 1934, 54, 229-286

44 - CLARK, E.R., HITSCHLER, W.J., KIRBY-SMITH, H.T., et SMITH, J.H.

General observations on ingrowth of new blood vessels into standardized chambers in rabbit's ear, and subsequent changes in newly grown vessels over period of months.
Anat. Rec. 1931, 50, 127-167

45 - COCKETT F.B., et VASS, C.C.N.

The collateral circulation to the lung.
Brit. J. Surg. 1950, 38, 97-103

46 - CRAMER, W., et STOWELL, R.E.

The early stages of carcinogenesis by 20-Methyl-Cholanthrene in the skin of the mouse
I - Experimental technique and macroscopic changes.
J. Nat. Cancer Inst. 1942, 2, 369-378

47 - CRAMER, W., et STOWELL, R.E.

Early stages of carcinogenegis by 20-méthyl-cholanthrene in the skin of the mouse.
II - Microscopic tissues changes.
J. Nat. Cancer Inst. 1942, 2, 379-402

48 - CREW, F.A.E. et MIRSKAIA, L.

The character "Hairless" in the mouse
J. Genet. 1932, 25, 17-24

49 - DAMMERT, K.,

The morphology of the hair follicles during tumor promotion in Mice.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1962, 55, n° 2, 141-150

50 - DAVID, L. Th;

The external expression and comparative dermal histology of hereditary hairlessness in Mammals
Z. Zollforsch, 1932, 14, 616-719

51 - DAY, E.D.

The vascular efficiency of tumors
Biological interactions in normal and neoplastic
Growth. pp. 671-679 (Little, Brown, Boston 1962).

52 - DAY, E.D.

Vascular relationships of tumor and host
Prog. Exp. Tumor Res. 1964, 4, 57-97, (Karger, Basel, New-York)
1964

53 - DEBRAY, CH;, LEYMARIOS, J., HERNANDEZ, Cl., MARCHE, Cl.,
HARDOUIN, J.P., et PIRONNEAU, A.

Tumeur bénigne de l'intestin grèle (leiomyome) diagnostiquée
par artériographie mésentérique supérieure.
Pres. Med. 1964, 72, 3005-3008

54 - DEBRAY, Ch., LEYMARIOS, J., et HERNANDEZ, Cl.

Artériographie en pathologie digestive.
Cahiers col. Med. 1965, 6, n°1, 739-751

55 - DEBRAY, Ch., MORIN, G., HERNANDEZ, Cl., LEYMARIOS, J.
HARDOUIN, J.P. et PAOLAGGI, J.A.

L'artériographie sélective dans les affections du foie et du pancréas
Journées int. Hépat. Lyon, 2 - 5 juin 1965, Rev. Int. Hépat.
1965, 15, 373-383

56 - DEBRAY, Ch., MORIN, G., LEYMARIOS, J., HERNANDEZ, Cl.,
PIRONNEAU, A., VALDIRE, J. et HASS, R.M.

Tumeurs de l'intestin grèle diagnostiquées exclusivement par
artériographie sélective de la mésentérique supérieure :
à propos de deux cas.
Arch. Mal. Appar. Dig. 1965, 54, 397

57 - DELARUE, J., ABELANET, R., BARIL, A., LAURENT, M. et
GALIAN, Ph.

Etude de la vascularisation des cancers épithéliaux du tube
digestif.
Bull. Cancer, 1964, 51, 25-54

58 - DELARUE, J., ABELANET, R., CHOMETTE, G., VEDRENNE, Cl.
BARIL, A., LAURENT, M. et Galian Ph.

La vascularisation des tumeurs malignes.
Pres. Med. 1965, 26, 1517-1522

59 - DELARUE, J., BARIL, A., ABELANET, R.

Les coupes éclaircies montées sur papier translucide
Ann. Ana. Path. 1963, 8, n° 3, 533-536

60 - DELARUE, J., CHOMETTE, G., et AURIOL, M.

Les cancers secondaires du foie. Anatomie pathologique et contribution à l'étude de leur vascularisation
Arch. Mal. App. Dig. 1963, 52, n° 12, 1296-1307

61 - DELARUE, J., GALIAN, Ph., FOREST, M., HAFSIA, M., et ABELANET, R.

Réflexions à propos de la souris Hairless
Cr. Soc. Anat. (Paris), 6 janvier 1966

62 - DELARUE, J., MIGNOT, J. et SORS, Ch.

Méthode d'étude de la vascularisation sanguine appliquée au parenchyme pulmonaire.
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1952, 146, 1058-1060

63 - DELARUE, J., MIGNOT, J. et SORS, Ch.

Méthode de reconstitution graphique appliquée à l'étude de la vascularisation sanguine.
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1953, 147, 371-373

64 - DELARUE, J., MIGNOT, J. PAILLIAS, J. et SORS, Ch.

Etude de la vascularisation des Cancers bronchiques.
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1954, 148, n°9, 10, 846-848
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1954, 8, 545-554

65 - DELARUE, J., et MIGNOT, J.

Méthode d'étude de la vascularisation sanguine à l'aide des coupes épaisses éclaircies
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1956, 150, 1103-1104

66 - DELARUE, J., MIGNOT, J. et BULLIARD, A.

Etude de la vascularisation des cancers du gros intestin.
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1956, n° 6, 1104-1107
Pres. Med. 1956, 64, n° 94, 2164-2167

67 - DELARUE, J. MIGNOT, J. et SIMARD, C.

Brulures expérimentales de la poche jugale du Hamster doré. Etude des modifications vasculaires
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1959, 153, 535

68 - DELARUE, J., MIGNOT, J. et CAULET, T.

Modifications précoces provoquées dans la poche jugale du Hamster doré sous l'action des hydrocarbures cancérigènes.
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1962n 156, 242-244

69 - DELARUE, J., MIGNOT, J. et CAULET, T.

Modifications vasculaires de la poche jugale du Hamster doré au cours du développement de greffes d'une tumeur mélanique.
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1963, 157, 69-71

70 - DELARUE, J., MIGNOT, J. et CAULET, T.

Modifications vasculaires au cours de la carcinogénèse expérimentale de la poche jugale du Hamster doré.
B. et Cr. Soc. Biol. (Paris), 1963, 157, 222(225

71 - DELARUE, J., MIGNOT, J. et CAULET, T.

La vascularisation sanguine des tumeurs expérimentalement provoquées de la poche jugale du Hamster doré.
Bull. A. Franc. Cancer 1963, 504, 553-565

72 - DELARUE, J., MIGNOT, J., CAULET, T. et DIEBOLD, J.

Les angions (unités structurales vasculaires et fonctionnelles) mis en évidence in vivo par des fluorescents biologiques.
Bull. Acad. Nat. Med. (Paris), 1965, 1, 2, 19-21

73 - DELARUE, J., MIGNOT, J., CAULET, T., DIEBOLD, J. et DADDI, G.

Les micros-unités vasculaires(Angions)
Technique d'observation et aperçu sur leur comportement en pathologie .
Ann. Ana. Path. 1965, 10, n° 1- 5, 19

74 - DIBBELT, W.

Uber die Blutgefässe der Tumoren
Arb. Path. Anat. Bakt. 1912, 8, 114

75 - DREIFUS, W., et BLOCH, B. cité par Kreyberg, L. (108)

Arch. f. dermatol. 1922, 140,6

76 - EBERT, R.H., AHERN, J.J. et BLOCK, R.G.

Development of tuberculosis infection. In vivo observation in the rabbit ear chamber.
Pro. Soc. Exp. Biol. °1948, 68, 625-637

77 - ENGELBRETH-HOLM, J. et IVERSEN S.

On the mechanism of experimental carcinogenesis
II - The effects of different concentrations of 9, 10-dimethyl 1, 2 benzanthracene on skin carcinogenesis in mice
Acta. Path. Microbiol. Scand. 1951, 29, 78-83

78 - FLORANGE, W.

Anatomy and pathology of the bronchial artery
Ergebn. allg. Path. u. Path. Anat. 1960, 39, 152, 224

79 - FONTAINE, R., WALTER, P., KIM, M. et KIENY, R.

De l'utilité de l'artériographie pour le diagnostic des tumeurs des membres, d'origine osseuse et extra-osseuse.
J. Radiol. Electrol. 1954, 35, 165

80 - FRANCOIS, J., NEETENS, A. et COLLETTE, J.M.

Vascularisation of malignant melanomas of the choroïd
Ophtalmologica, 1963, 145, 257-271

81 - FRASER, F.C.

The expression and interaction of hereditary factors producing hydrotrisis in the mouse : histology and experimental results
Canad. J. Res. 1946, 24, 10-25

82 - FURTH, J.

Vistas in the etiology and pathogenesis of tumors
Fed. Proc. 1961, 20, 865-873

Influence of host factors on the growth neoplastic cells
Cancer Res. 1963, 23, 21-34

83 - GANSE, R.

Vascular neoplasms in preinvasive and advanced carcinoma
Guebur Fravenheilk, 1960, 20, 694-698

84 - GILROY, J.C., MARCHAND, P. et WILSON, V.H.

La circulazione del sangue nei polmoni in condizione patologiche
Min. Med. 1953, 14, 483-489

85 - GLUKSMANN A.

The histogenesis of benzopyrene-induced epidermal tumors in the mouse.
Cancer Res. 1945, 5, 585-400

87 - GOLDACRE, R.J. et SYLVEN B.

On the access ot blood borne dyes to various tumour regions
Brit. J. Cancer, 1962, 16, 306-322

88 - GOLDMANN; E.

Growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system.
Proc. Roy. Soc. Surg. Sec. 1907-08, 1-13

89 - GOTZEC

L'artériographie per opératoire de l'artère mésentérique dans la chirurgie du cancer rectal.
Zbl. Chir. 1952, 77, 1357

90 - GRAFFI, A.

Versuche über den Wirkungsmechanismus der cancerogenen Kohlenwasserstoffe
Arch. Geschswulotforsch, 1951, 3; 217

91 - GRUNEBERG, H.

The genetics of the mouse
(Martinius Nijhoff, the Hague, 1952).

92 - GULLINO, P.M. et GRANTHAM F.H.

Studies on the exchange of fluids between host and tumor :
I.A. method for growing "tissue-isolated" tumors in laboratory animals.
J. Nat. Cancer Inst. 1961, 27, 679-693

93 - GULLINO, P.M. et GRANTHAM, F.H.

Studies on the exchange of fluids between host and tumor :
II - The blood flow of hepatomas and other tumors in rat and mice.
J. Nat. Cancer Inst. 1961, 27, 1465, 1491

94 - GULLINO, P.M. et GRANTHAM, F.H.

Studies on the exchange of fluids between host and tumor :
III - Regulation of blood flow in hepatomas and other rat tumors
J. Nat. Cancer Inst. 1962, 28, 211-229

95 - HALLER, C.

Studien über die vaskularisation von Tumoren
Von Helv. Chir. Acta 1952, 19, 161-169

96 - HAMILTON, W.F.

Blood flow through the liver ; in Howell's texbook of physiology 16 th édition pp. 763-764 (Saunders, Philadelphia 1950).

97 - HAMPERL, H., et GRAFFI, A.

Uber varänderungen der Mäusehaut nach einmaliger benzpyren-Benzolpinselung
Z. Krebsforsch, 1942 -52, 185

98 - HAYASHI, Y.

Histochemical and autoradiographic study of experimental skin tumor.
Gann. 1960, 50, suppl. 1959, 129

99 - HERNANDEZ, Cl. et MORIN, G.

Quelques résultats de radiologie vasculaire digestive.
Arch. Mal. Appar. Dig. 1964, 53, 1070-1090

100 - IAROTSKAIA, V.P.

Experience with roentgenographic examination of the stomach in cancerous and precancerous conditions,
Probl. Onc. 1958, 4, n° 3, 313-317

101 - IDE, A.G., BAKE, N.H. et WARREN, S.L.

Vascularisation of the Brown-Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber.
Amer. J. Roentgenol. Radium Therapy, 1939,42, 891-899

102 - ITCHIKAWA, K., BAUM, S.M. et UWATOKO, Y.

cité par Kreyberg, L (108)
Bull. As. Fr. Cancer 1924, 13? 569

103 - IVERSEN, O.H.,

Discussion on cell destruction and population dynamics in Experimental skin carcinogenesis in Mice
Prog. Exp. Tumor, Res. 1964, 4, 169-206

104 - IVERSEN, O.H., et EVENSEN A.

Experimental skin carcinogenesis in mice.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1962, suppl. 156

105 - IVERSEN, O.H. et IVERSEN, V.

A study of epidermal tumourigenesis in the hairless mouse with single and with repeated applications of 3 methyl cholanthrene at different dosages.
Acta. Path. Microbiol. Scand. 1964, 62, 3, 305-314

106 - KERN G. et ZANDER, J.

GefäBveranderungen im Verlauf der Carcinogenese Lebenbeobachtungen am Ohr der Maus nach Pinselung mit Methyl-cholanthren.
Zeit. f. Krebs. 1959, 63, 168-183

107 - KLIGERMAN, M.M. et HENEL, D.K.

Some aspects of the microcirculation of a transplantable experimental tumor.
Radiology, 1961, 76, n° 5, 810-817

108 - KREYBERG, L.

Local alterations of blood vessels of Tar Painted white-mice.
Brit. J. Exp. Path. 1927, 8, 465-470

109 - KREYBERG, L.

Über präcanceröse GefäBveränderungen
Virch Arch. 1929, 273, 367-440

110 - LAFFARGUE, P., SAMSO, A., LUSCAN, B et FRANCOIS H.

Cancer experimental du col utérin de la souris et son conditionnement par les oestrogènes
Ann. Anat. Path (Paris), 1963, 8, n°1, 85-108

111 - LAGERGREN, C., LINDBOM et SODERBERG, G.

Vascularisation of fibromatous and fibrosarcomatous tumours Histopathologic, microangiographic and angiographic studies
Acta Rad. 1960, 53, fasc. 1, 1-16

112 - LAGERGREN, C., LINDBOM, A., SODERBERG, G.

The blood vessels of osteogenics sarcomas. Histologic, angiographic and microradiographic studies
Acta Rad. 1961, 55, 161-175

113 - LAGERGREN, C., LINDBOM, A., SODERBERG, G.

The blood vessels of chondrosarcomas
Acta Rad. 1961, 55, 321, 328

114 - LEWIS, W.H.,

Vascular pattern of tumours
Bull. Johns Hopkins Hops. 1927, 41, 156-162

115 - LEWIS, M.R. et APTEKMAN, P.M.

Atrophy of tumors caused by strangulation and accompanied by development of tumor immunity in rats.
Cancer 1952, 5,411,413

116 - LINDGREN, A.

Vascular supply of tumours with special reference to the capillary angioarchitecture
Acta path. Microbiol. Scand. 1945, 13, 493-533

117 - LIPSCHUTZ, B. cité par Kreyberg, L (108)

Ztschr. f. Krebsforch, 1924, 21, 50

118 - LORTAT-JACOB, J.L., et GILLOT .C.

Données de la cavographie dans les affections hépatiques
Journées intern. Hépat. Lyon 2 - 5 juin 1965
In Rev. Inter. Hépat. 1965, 15, 413-424

119 - MARGULIS, A.R. et MURPHY, Th. O.

Arteriography in neoplasms of extremities
Amer. J. Roentgenol. 1958, 80, 330

120 - MARGULIS, A.R., CARLSSON, E., et Mc ALISTER, W.H.

Angiography of malignant tumors in mice
Acta Rad. 1962, 56, n° 3, 179-192

121 - MARGULIS, A.R. et HEINBECKER, P.

Mesenteric arteriography
Am. J. Roentg. 1961, 86, 103-113

122 - MARINI, G et CAMARRI E.

The vascularization of congenital bronchopneumopathies and of pulmonary tumors (with special reference to the pathology to the accessory pulmonary vessels)
Arch. de Vecchi Anat. Pat. 1960, 34; 109-152

123 - MIGNOT J., et RICHIR, C.C.

Une technique simplifiée pour les coupes épaisses
Ann. Anat. Path. 1958, 3,462-463

124 - MIRULIOBOW, N.N.

Soma data on architectonics of stomach blood vessels in Cancer
Vest. Roentgenol, Radiol. 1957, 32, 50-54

125 - MIROLIUBOW, N.N.

Vascularisation des tumeurs cancéreuses de l'estomac aux différents stades de leur développement.
Xè Congrès Intern. Radio. Montréal, résumé A, sept 1962, 8-9

126 - MONIZ, E.

L'angiographie cérébrale
Masson Edit: Paris, 1934

127 - MONIZ E.

Die cerebrale Arteriographie und phlebographie
Springer, Edit. Berlin 1940

128 - MONTAGNA, W., CHASE, H.B., et MELARAGNO, H.P.

The skin of hairless mice
I - The formation of cysts and the distribution of lipids
J. Invest. Dermat. 1952; 19; 83-94

129 - MONTAGNA; W., CHASE, H.B., et BROWN, P.J.

The skin of Hairless mice
II - Ageing changes and action of 20-méthyl-cholanthrene
J. Invest. Dermat. 1954; 23, 259-269

130 - MORINO, F.

L'arteriografia selectiva degli organi abdominali
1 vol. Minerva Medica edit. 1959

131 - NATADZE, T.G.

The blood supply of mouse mammary tumours during the course of their development
Prob. Onc. URSS, 1958, 4, 309-312
Vop. Onk. 1958, 4, 292-295

132 - NATDZE, T.G.

Regulation of blood circulation in malignant tumors
Prov. Onc. URSS, 1959, 5, n° 12, 14-23
Vop. Onk, 1959, 5, 654

133 - NEBESAR, R.A., POLLARD, J.J., EDMONDS, L.H., et KAHN, C.F.

Indications for selective celiac and superior mesenteric angiography, experience with 128 cases.
Amer. J. Roentgenol, 1964, 92, 1100-1109

134 - ODMAN, P.

Percutaneous selective angiography of the mesenteric artery
Acta Radiol. (Stockh.), 1959, 160, 25-33

135 - ORR, J.W.

The changes antecedent to tumor formation during the treatment of mouse with carcinogenic hydrocarbons
J. Path. Bact. 1938, 46, 495-515

136 - OWEN, L.N.

A rapid method for studying tumour blood supply using lissamine green.
Nature, Lond. 1960, 187-196

137 - PAGE, R.C.

Cytologic changes in the skin of mice during application of carcinogenic agents
Arch. Path. 1938, 26, 800-813

138 - PANOV; V.I. et FRAIFELD, E.L.

Angiostructure of stomach in glandular cancer and in certain benign tumors.
Vop. Onk. 1960, 6, 30-33

139 - PANOV; V.I., et FRAIFELD, E.L.

Angioarchitectonics of diffuse from of Cancer of the pyloric section of the stomach
Vop. Onk. 1961, 7, n°8, 12-15

140 - PAUL, R.E., MILLER, H.H., KAHN, P.C., CALLOW, A.C., EDWARDS, T.L. et PATTERSON, J.F.

Pancreatic angiography with application of selective angiography of the celiac or superior mesenteric artery to the diagnosis of carcinoma of the pancreas.
New. Engl. J. Med. 1965, 272, 282-287

141 - PINKUS, H.

Examination of the epidermis by the strip method.
II - Biometric data on regeneration of the human epidermis
J. Invest. Dermat. 1952, 19, 431-446

142 - POTTER, J.F., BUTTARAZI, J.P. et COZZARELLI, J.D.

Differential pulmonary microvasculatory to tumor cell emboli as observed in vivo.
Cancer Res. 1962, 22, 10, 1202-1205

143 - RIBBERT, H.

Uber das Gefässystem und die Heilbarkeit der Geschwulste
Dtsch. Med. Wschr. 1904, 30, 801-803

144 - RICKER, G.

Pathologie als naturwissenschaffen,
Springer, ed. Berlin, 1924

145 - RIGGLER, L.G., et OLFELT, P.C.

Abdominal aortography for roentgen demonstration of the liver and sleen
Amer. J. Roentgenol, 1954, 72, 586

146 - RITCHIE, A.C.

The effect of local injection of adrenaline on epidermal carcinogenesis in the mouse
J. Nat. Cancer Inst. 1951, 12, 839-846

147 - RITCHIE, A.C.

The effect of arterial occlusion on epidermal carcinogenesis in the Rabbit.
J. Nat. Cancer Inst. 1951, 12, 847-850

148 - ROSCH, J. et BRET, J.

Arteriography of the pancreas
Amer. J. Roentgenol, 1965, 94, 182-193

149 - RUSH, H.P. et KLINE, B.E.

Influence of interrupted carcinogenic treatment on tumor formation
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948, 69, 90-95

150 - SANDERS, A.G., FLOREY, H.W., et WELLS, A.Q.

The behaviour of intravenous injected particles of carbon and micrococcin in normal ant tuberculous tissue
Brit. J. Exp. Path. 1951, 32, 452-457

151 - SANDISON, J.C.

Observations on growth of blood vessels as seen in transparent chamber introduced into rabbit's ear
Am. J. Anat. 1928, 41, 475-496

152 - SANDISON, J.C.

Contraction of blood vessels and observations on circulation in transparent chamber in Rabbit's ear
Anat. Rec. 1932, 54 , 105

153 - SANTOS, R. DOS, LAMAS, A.C., et CALDAS, S.P.

L'artériographie des membres et de l'aorte abdominale
Masson Edit. Paris 1931

154 - SANTOS, R. DOS

Artériography in bone tumors
J. Bone, Jt. Surg. 1950, 32 B, 17

155 - SCHOBINGER, R.

L'artériographie intestinale per-opératoire dans le diagnostic des diverticules du côlon
Acta Radiol. Stockh.), 1959, 28-33

156 - SCHOBINGER, R., BLACKMAN et RU KAN LIU

Artériographie intestinale per-opératoire
Acta Radiol. (Stockh.), 1957, 43,330-336

157 - SEGALL, H.N.,

Experimental anatomic investigation of blood and bile channels of liver
Surg. Gyn. Obstet. 1923, 37, 152-178

158 - SERVELLO, M.

L'angiographie du foie pour la mise en évidence de son système artériel, portal et sus-hépatique
Ann. Radiol. 1960, 3, 31-71

159 - SETALA, K., DAMMERT, K., SETALA, H., MERENMIES, L. et HOLSTI, P.

Morphologische Hautveränderungen bei Häusen, hervorgerufen durch nichtionisierbare oberflächenaktive tumorauslösende (tumor promotion), Substanzen
Zeit. f. Krebs. 1957, 61, 548-568

160 - SETALA, K., MERENMIES, L., STJERNVALL, L. AHO, Y. et KAJANNE, P.

Mechanism of experimental tumorigenesis :
III - Effect in mouse skin of 1,4 sorbitan and 1,4,3,6 dianhydro-sorbitol stearates.
J. Nat. Cancer Inst. 1959, 23, 925-951

161 - SHINOHARA, O. cité par Delarue J et coll. (58)

Gann. 1955, 46, 316-317

162 - SKAEGGESTAD, OY

Kinetics of the epidermal cell population of the "hairless"mouse
Acta Path. Microb. Scand. 1963, 57, 395-398

163 - SKJAEGGESTAD, OY

Experimental epidermal Hyperplasia in mice.
Relation to carcinogenesis
Acta Path. Microbiol. Scand. 1964, suppl. 169

164 - STRORTI, E., LUSVARGHI, E., LENZI, M. , GIBERTINI, G. TORRICELLI, A.

Le cathétérisme portal : Porto-manometrie et porto-hépatographie trans-ombilicale : Remarques physio-pathologiques et cliniques
Pres. Med. 1966, 74, n° 5, 207-212

165 - STROM, G.B., et WINBERG, T.

Percutaneous selective angiography of the inferior mesenteric artery
Acta RadioL (Stockh.), 1962, 57, 401-410

166 - SULLIVAN, R.D., et ZUREK, W.Z.

Chimiothérapie locale du cancer du foie par perfusion ambulatoire
J.A.M.A., 1965, 194, n° 5, 93-98

167 - TERRACINI, B., SHUBIK, P.H. et DELLA PORTA, G.

Study of skin carcinogenesis of 9, 10, dimethyl 1, 2 Benzanthracene at different dosages.
Cancer Res. 1960, 20, 1538-1542

168 - THIERSCH, C.

Der epithelialkrebs
Nam. d. Haut. Leipzig, 1865

169 - THIESSEN, N.W.

The vascularity of benign and malignant lesions of the stomach
Surg. Gyn. Obst. 1936, 2, 149-156

170 - WARBURG, O.

The metabolism of tumors (Constable et Co. London, 1930)
On the origin of Cancer cells.
Sciences, 1956, 123, 309-314

171 - WEBER, O. cité par Delarue, J. et coll. (58)

Virch arch. 1864, 29, 84-118

172 - WILLIAMS, R.G.

The vascularity of normal and neoplastic grafts in vivo
Cancer Res. 1951, 11, 139-144

173 - WILLIS, R.A.

Pathology of tumours, 3è edit. Butterworths Londres, 1960, Med. J. Aust. 1961, 48, n° 1, 393-398

174 - WOOD, D.A. et MILLER, M.

The role of dual-pulmonary circulation in various pathologic conditions of the lungs.
J. Thorac. Surg. 1938, 7, 649-670

175 - WRIGHT, R.D.

The blood supply of newly epithelial tissue in the liver
J. Path. Bact. 1937, 45, 405-414

176 è WRIGHT, R.D.

Blood supply of abnormal tissues in lungs
J. Path. Bact. 1938, 47, 489-499

177 - YAMAGATA, S. KAITO, I., SUZUKI, J. et WAKUI, K.

Selective angiography, a diagnostic method for liver and pancreatic disease.
Journées intern. Hépat. Lyon, 2 - 5 juin 1965, In Rev. Int; Hep. 1965, 15, 351-359

178 - YUI, S., MATSUMOTO, S. et OOTA, K

Vascular changes in the stomach with cancer
Gann. 1956, 7, 781-783

179 - ZHDANOV, D.A. et KRYLOVA, N.V.

Macro-microscopic Studies of the vascular system in malignant tumors
Arkh. Anat. 1962, 43, 27-50.

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90